UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 61

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DU

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Mai 1913

PAR

Franck-Marcel CARRIEU

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

Né à Montpellier (Hérault), le 3 Janvier 1887

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse — BOSC, Professeur, *Président.* ; VIRES, Professeur ; LAGRIFFOUL, Agrégé ; MASSABUAU, Agrégé — *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DU

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 61

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DU

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Mai 1913

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

Franck-Marcel CARRIEU

INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

Né à Montpellier (Hérault), le 3 Janvier 1887

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

BOSC, Professeur, *Président.*
VIRES, Professeur
LAGRIFFOUL, Agrégé
MASSABUAU, Agrégé

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1913

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
SARDA..... ASSESSEUR.
IZARD..... SECRÉTAIRE

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales.....	MM. GRASSET (O ✲).
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT (✲).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✲).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (O ✲).
Chimie médicale.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (H)
Clinique médicale.....	RAUZIER.
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT, HAMELIN (✲),

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées...	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique.....	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements.....	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires...	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie...	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	LISBONNE (ch. des f)

Examinateurs de la thèse ;

MM. BOSC, professeur, *président.*
VIRES, professeur.
MM. LAGRIFFOUL, *agrégé.*
MASSABUAU, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE NOS CHERS DISPARUS :

A MA MÈRE — A MON FRÈRE

Je les réunis dans un même sentiment de très profonde affection.

A MON GRAND-PÈRE

PAUL-GERVAIS DE ROUVILLE

(1823-1907)

PROFESSEUR DE GÉOLOGIE
DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A LA MÉMOIRE DES MÉDECINS DE MA FAMILLE :

MON ARRIÈRE GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR CÉSAR CARRIEU

(1800-1872)

MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR HYACINTE CARRIEU

(1828-1854)

M. CARRIEU.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR MARIUS CARRIEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Il fut mon premier et mon meilleur maître. Essayer d'imiter son exemple sera le but de ma carrière.

A MA GRAND-MÈRE

A MA FIANCÉE

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE ET A MON NEVEU

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

AU DOCTEUR ÉDOUARD BOSC

PRÉPARATEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Souvenir d'une heureuse année de travail.

M. CARRIEU.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

Année 1907 MM. le Professeur VIRES.
le Doyen MAIRET.

EXTERNAT

Années 1908 MM. le Professeur BAUMEL.
1908 le Professeur TÉDENAT.
1909 le Professeur RAUZIER.
1909 le Médecin principal VEDEL.
1909 le Médecin-major PAPON (In memoriam).

INTERNAT

Années 1910 MM. le Professeur-adjoint De ROUVILLE.
1911 le Professeur-agrégé VEDEL.
1911 le Professeur BAUMEL.
1912 le Professeur TÉDENAT.
1912 le Professeur-agrégé LEENHARDT.
1913 le Professeur CARRIEU.

M. CARRIEU.

A MES MAITRES DE CONFÉRENCES

EXTERNAT ET INTERNAT

MM. le Professeur-agrégé SOUBEYRAN.
le Professeur-agrégé ROUVIÈRE (de Paris).
le Professeur-agrégé RICHE.
le Professeur-agrégé LEENHARDT.
le Docteur Jean DELMAS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR F.-J. BOSC

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Il m'a donné l'idée de ce travail, m'a encouragé pendant toute la durée de ces recherches et m'a permis d'apprécier et de partager quelques-unes de ses idées personnelles si pleines d'originalité et d'intérêt. Il a droit à ma profonde reconnaissance.

A MON JURY DE THÈSE

M. CARRIEU.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PATHOGÉNIQUE

DU

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

AVANT-PROPOS

Le rhumatisme articulaire aigu présente dans son évolution clinique toutes les allures d'une maladie infectieuse ; et depuis longtemps déjà, il est banal de dire que l'angine, l'albuminurie, les éruptions, la leucocytose, l'efficacité du salicylate de soude viennent à l'appui de cette hypothèse.

Aussi est-il naturel que de nombreux auteurs aient tenté de découvrir l'agent pathogène de cette infection.

Des opinions bien diverses se sont fait jour : on a accusé tour à tour le staphylocoque, diverses formes de streptocoques ou de diplocoques, une bactérie anaérobie décrite par Achalme et à laquelle on a donné le nom de son inventeur.

Parmi ces théories infectieuses microbiennes, deux surtout ont été discutées et retiennent encore des partisans convaincus : la théorie diplococcique et la théorie du B. d'Achalme. La première est défendue surtout à l'étranger ; la seconde, il est vrai, a été abandonnée par Achalme lui-même, mais elle a trouvé en Rosenthal, un défenseur décidé.

Les incertitudes de ces théories, l'importance si considérable, pour le médecin, de la connaissance de la nature du rhumatisme articulaire aigu, appelaient de nouvelles expériences.

M. le Professeur Bosc, après nous avoir montré le peu de solidité des théories microbiennes, attira notre attention sur les ressemblances symptomatologiques, étiologiques et anatomo-pathologiques qui rapprochent le rhumatisme articulaire aigu des maladies éruptives, et, d'une façon plus générale, des infections aiguës à protozoaires que l'on désigne actuellement sous le nom de maladies à *virus invisible* ou à *virus filtrant*.

Il nous montra combien les résultats le plus souvent négatifs des recherches de l'agent microbien, par examen direct ou par cultures, devaient fortifier cette opinion et nous engagea à chercher dans cette voie.

Séduits par l'intérêt d'un semblable travail et désireux de nous livrer à des recherches expérimentales, nous demandâmes à M. le professeur Bosc un *plan de recherches*.

Ce plan a été poursuivi par nous, dans le laboratoire et sous la direction de notre maître, en nous inspirant constamment de ses idées. Nous l'avons réalisé autant qu'il a été en notre pouvoir, c'est-à-dire autant que nous l'a permis notre matériel clinique, limité malgré la bienveillante amabilité de M. le Médecin-Principal Vedel qui a mis à notre disposition tous les rhumatisants de son service.

Nous pensons que ce plan ouvre la voie dans laquelle il faut se diriger pour aboutir à pénétrer la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu.

EXPOSÉ
DES RECHERCHES ANTÉRIEURES

Le rhumatisme a été attribué d'abord à une infection staphylococcique ou à une polyinfection non spécifique par des microbes banals. Bientôt, à la suite des recherches de Triboulet et Coyon, c'est un diplostreptocoque qui est considéré comme l'agent virulent (diplostreptocoque de Triboulet et Wassermann), et cette théorie diplococcique est celle qui encore actuellement jouit de la plus grande faveur à l'étranger.

A partir de 1891 et surtout de 1897, les recherches d'Achalme tendent à montrer qu'il existe dans les lésions du rhumatisme articulaire aigu et dans le sang des rhumatisants un bacille anaérobie (B. d'Achalme) qui, inoculé aux animaux, reproduit la maladie, et qui doit être par suite considéré comme le bacille spécifique du rhumatisme articulaire aigu. Bien que les recherches consécutives d'Achalme lui-même, en assimilant son bacille au b. perfringens, viennent lui enlever toute spécificité, certains auteurs, en particulier Thiroloix et surtout Rosenthal n'admettent pas cette assimilation à un saprophyte ; ils considèrent qu'à côté du b. perfringens ordinaire, il existe une variété virulente qui est bien spécifique du rhumatisme articulaire aigu. Comme ces auteurs démontrent, d'autre part, que le b. d'Achalme peut être identifié au diplostreptocoque de Triboulet et Wassermann, la théorie diplococcique dispa-

raît et il ne reste plus qu'une seule bactérie pathogène, le b. d'Achalme ou anhémobacille du rhumatisme articulaire aigu.

Mais, à côté des faits positifs, c'est-à-dire des faits dans lesquels les tissus, le sang ou le liquide articulaire des rhumatisants permettent de déceler l'existence d'un agent infectieux microbien — il existe un bien plus grand nombre de cas dans lesquels l'ensemencement, fait dans les meilleures conditions, est resté absolument négatif ; à tel point que Thiroloix pouvait dire que sur 240 cas, 11 fois seulement l'hémoculture a été positive. D'où cette conclusion que les agents microbiens constatés jusqu'à maintenant pourraient bien n'être que des saprophytes obtenus par une erreur de technique ou des agents d'infection secondaire et que *le véritable agent du rhumatisme articulaire aigu reste à trouver.*

Avant de procéder à un examen rapide de ces différentes théories pathogéniques, il faut d'abord éliminer tous les faits dans lesquels les résultats positifs sont dus à une faute évidente de technique.

Nous rejetterons aussi toutes les nombreuses observations qui se rapportent à la recherche de l'agent pathogène sur le cadavre : tous les résultats dépendant d'ensemencements faits uniquement à l'autopsie doivent être considérés comme sans valeur et on doit éliminer avec autant de soin tous les ensemencements faits à la période agonique de l'infection.

Quant aux fautes de technique proprement dites, il paraîtra évident qu'elles ont été, pour ainsi dire, la règle dans les prises de sang, pour toutes les recherches faites jusqu'à ces dernières années. Nous verrons, en effet, quand nous exposerons notre technique, combien il est difficile de prélever aseptiquement du sang chez le vivant (désinfection de la peau et des instruments) de telle sorte qu'il n'est guère d'observation qui ne doive être récusée ou au moins mise en doute. Nous nous

contenterons d'éliminer les ensemencements faits après piqûre du doigt et ceux dans lesquels, manifestement, des précautions suffisantes n'avaient pas été prises.

1° Théories staphylococciques

Il faut éliminer d'abord les cas qui se rapportent à des recherches faites sur le cadavre (Sahli 1892 ; de St-Germain 1893, une seule observation ; Macaigre et Ballet 1896, Boinet 1899). Parmi les cas positifs obtenus avec le sang ou le liquide articulaire pris sur le vivant, on ne saurait retenir les cas de Singer (1898) qui sur 88 examens n'obtient que 11 résultats positifs avec tantôt du staphylocoque (9 fois), tantôt du streptocoque (2 fois). Il s'agit là certainement d'une contamination accidentelle des cultures et très vraisemblablement d'un défaut de technique.

Restent les cas de Charrin (1900) et de Triboulet et Coyon (1900). Charrin trouve dans le liquide articulaire tantôt du staphylocoque, tantôt du streptocoque, tantôt du colibacille. Cet auteur n'émet pas, à proprement parler, une théorie staphylococcique : d'après lui le rhumatisme serait une infection à agents pathogènes multiples. Il n'y aurait pas de microbe spécifique du rhumatisme articulaire aigu, mais tous les saprophytes qui vivent chez l'homme — staphylocoque, streptocoque, colibacille — seraient susceptibles d'envahir l'économie à un moment donné et de produire du rhumatisme par suite de la diminution de l'alcalinité humorale.

Il ne reste plus que le cas de Triboulet et Coyon dans lequel les auteurs constatent du staphylocoque blanc dans le sang prélevé par ponction veineuse.

En somme, aucune des observations publiées ne résiste à la critique. Les staphylocoques trouvés dans les cultures doivent être considérés comme des impuretés recueillies au niveau de

la peau à la faveur d'une faute de technique, ou relevant, au pis aller, d'une infection secondaire. D'autre part, à un point de vue général, l'expérimentation montre que l'injection du staphylocoque à doses massives dans les veines du lapin adulte, tue l'animal sans produire de lésions articulaires ; et si les injections de staphylocoques atténués peuvent déterminer la mort à longue échéance avec des arthrites suppurées multiples, il s'agit là de résultats qui sont communs à tous les microbes d'infection générale, au même titre que les inflammations articulaires obtenues par de Saint-Germain, par l'injection de doses massives de staphylocoques dans les veines du lapin *jeune*.

2° Théories diplococciques

D'assez nombreux auteurs admettent encore à l'étranger l'action spécifique de divers streptocoques et en particulier du diplostreptocoque de Triboulet et Wassermann.

Nous éliminerons d'abord tous les cas d'ensemencements à l'autopsie: Thiercelin (1899), Wassermann (1899), Poynton et Paine (1900) dans la plupart de leurs cas, Malkow (1901), Ainley Walker et Beaton (1903) pour une partie de leurs observations et enfin Beattie (1906).

Il faut rejeter également tous les cas où le diplocoque a été trouvé uniquement au niveau des lésions *d'angine* [Poynton et Paine (1900) pour une partie de leurs observations, Meyer (1901), Litten (1901), Allaria (1902)] ; non pas que l'étude de l'amygdalite ne soit intéressante comme porte d'entrée du virus rhumatismal, mais parce que le fait de trouver un microbe dans la gorge est loin d'être suffisant pour faire admettre sa valeur pathogène — surtout (comme c'est le cas des observations de Meyer) lorsqu'on le constate dans les exsudats angineux alors que le sang et le liquide articulaire demeurent parfaitement stériles.

Parmi les cas où les recherches bactériologiques faites avec du sang ou du liquide articulaire *prélevé sur le vivant* ont abouti à des résultats positifs, nous éliminerons les observations de Predtchensky (1901) qui se contente de recueillir le sang par piqûre du doigt, technique tout à fait insuffisante. Il faut de même rejeter les trois cas de Poynton et Paine (1900) où le sang a été pris par saignée (venesection). Dans les autres cas les auteurs ont obtenu des streptocoques qui, pour les uns, seraient des streptocoques ordinaires, pathogènes, mais non spécifiques — et qui, pour les autres, seraient spécifiques (diplostreptocoque du rhumatisme articulaire aigu).

1° *Streptocoque pathogène non spécifique* (Singer 1898-1901, Cole 1906). — Il s'agit du streptocoque vulgaire qui, dans certaines conditions, deviendrait pathogène pour le rhumatisme articulaire aigu, comme, dans d'autres, il peut le devenir pour l'érysipèle, la fièvre puerpérale, la scarlatine, etc. Le rhumatisme ne serait dès lors qu'une forme atténuée de pyohémie.

Il est vrai que les streptocoques retirés des humeurs des rhumatisants sont susceptibles de reproduire chez les animaux une polyarthrite fébrile. Mais si cet argument — de même que l'absence de propriétés pyogènes — incline Ainley Walker (1903) à admettre la spécificité de son streptocoque, il doit reconnaître cependant *qu'il ne présente aucun caractère de culture ou de virulence qui le distingue des autres streptocoques.*

D'ailleurs, très souvent, ces streptocoques inoculés aux animaux sont susceptibles de *donner du pus*, et, comme pour le staphylocoque, l'injection de streptocoques pathogènes de types variables produit, aussi facilement que le streptocoque retiré des humeurs d'un rhumatisant, des déterminations articulaires avec ou sans purulence.

Enfin, en dehors de cette absence de spécificité, on peut dire

qu'il n'est pas de maladies infectieuses où l'hémoculture n'ait révélé des germes vulgaires dans des cas isolés, comme c'est le cas dans le rhumatisme. Ce résultat est dû certainement à une faute de technique ou à l'existence d'une infection secondaire. A ce titre, le rhumatisme peut être rapproché de la scarlatine dont l'exemple est frappant et pour laquelle, quoique l'infection streptococcique du sang soit si fréquente, il apparaît comme certain, à l'heure actuelle, que le streptocoque n'est pas l'agent pathogène de la maladie, mais bien le résultat d'une infection secondaire.

2° *Diplostreptocoque spécifique* (Diplostreptocoque de Triboulet et Coyon, de Wassermann).

Pour les autres auteurs qui ont constaté du streptocoque dans le sang ou le liquide articulaire, il s'agirait d'un streptocoque spécifique du rhumatisme articulaire aigu, bien différent du streptocoque ordinaire.

Signalé d'abord par Triboulet et Coyon (1897), il a été retrouvé *pendant la vie* par hémoculture par Poynton et Paine (1900), Oppenheim et Lippmann (1900), Shaw (1903), Lewis et Longcope (1904), Herry (1905), Castaigne et Rastery et Triboulet et Silbert (1907).

L'étude de ce diplocoque a été faite dans une monographie très complète de Triboulet et Coyon (Actualités médicales, 1900). Voici le résumé de ses caractères :

a) *Morphologiques* : — Cocci de 0 μ 5 à 1 μ, en éléments doubles, oblongs, ovoïdes, à auréole claire, faciles à colorer, prenant le gram et formant, en sérum ascite, des chaînettes de 4 à 6 éléments (diplostreptocoque).

b) *Culturaux*. Il pousse mal sur gélose-peptonée ou glycérine et ne liquéfie pas la gélatine (ce qui le distingue des formes diplococciques du staphylocoque) — pousse bien sur bouillon-viande, mieux sur bouillon peptoné glucosé ou sur gélose-viande et très bien sur milieu gélose-viande glucosé à 3 °/₀, en traînées opalescentes.

c) *Expérimentaux.* — L'inoculation intraveineuse produit la mort après polyarthrite fébrile accompagnée de péricardite et endocardite chez le lapin (Triboulet, Shaw, Lewis et Longcope, Poynton et Paine) et chez le singe (Shaw 1903).

Enfin, d'après Herry, l'action spécifique serait démontrée par ce fait que l'agglutination serait positive de 1 °/₀ à 1 /2000 avec le sérum des rhumatisants tandis que les autres microbes n'agglutineraient pas au-dessus de 1 °/₀.

Le diplostreptocoque de Triboulet et Coyon est-il réellement spécifique?

1re *Objection.*— Une première objection à cette spécificité est tirée de la proportion relativement faible des cas positifs pour chaque auteur (4 cas positifs sur 10 pour Oppenhein et Lippmann, 8 sur 15 pour Herry) alors que, s'il s'agissait d'une spécificité réelle, on devrait obtenir des résultats constants. Et si l'on tient compte des cas extrêmement nombreux où l'hémoculture et l'arthroculture sont demeurées *négatives pour la totalité des cas* (de St-Germain, 9 cas négatifs ; Rosenthal, 22 cas négatifs ; Bulloch et Thompson, 34 cas négatifs) alors qu'il s'agit d'un aérobie facile à cultiver et à colorer, nous devons admettre *que cette notion de spécificité est déjà de ce fait fortement ébranlée.*

2e *Objection.*— Lorsque le résultat est positif, le diplostreptocoque n'est pas toujours à l'état de pureté dans les cultures : il est par exemple, associé au staphylocoque (Triboulet et Coyon).

3e *Objection.* — L'argument essentiel invoqué en faveur de la spécificité du diplostreptocope est sa capacité de provoquer par injection intraveineuse chez le lapin et le singe, une infection qui reproduit le tableau du rhumatisme articulaire aigu de l'homme. On peut objecter tout d'abord que l'injection de ce diplocoque *sous la peau* et *dans les articulations* demeure néga-

tive, ce qui lui est commun avec le streptocoque ordinaire ; et, d'autre part, l'expérimentation a montré depuis longtemps que l'injection intraveineuse au lapin des divers streptocoques et des staphylocoques, c'est-à-dire des bactéries pyogènes banales, est susceptible de produire le tableau de la polyarthrite aiguë fébrile avec atteinte des séreuses, considéré comme caractéristique de l'infection à diplocoques. C'est ce que Predtchensky a obtenu avec son streptocoque retiré du sang du doigt d'un rhumatismant et qui cependant n'est pas le diplostreptocoque ; c'est ce que Cole a obtenu dans une série d'expériences avec des streptocoques retirés de cas de fièvre puerpérale, de scarlatine, de septicémie, d'empyème et d'appendicite.

On ne saurait opposer que le diplostreptocoque se différencie des autres streptocoques ordinaires par l'absence de pouvoir pyogène : presque tous les auteurs ont pu constater en effet que l'inoculation de cultures du diplostreptocoque de Triboulet et Coyon est susceptible de produire du pus, comme celle de tous les autres streptocoques.

Si donc le diplostreptocoque n'est pas seul à produire le tableau expérimental du rhumatisme articulaire aigu, et si au contraire ses effets sont les mêmes, en injections intraveineuses, que ceux des autres streptocoques pathogènes — il faut, au sujet de sa spécificité, faire les mêmes réserves que pour le streptocoque de la scarlatine.

4° objection. — Un dernier argument contre la spécificité du diplocoque c'est qu'il a été rencontré dans des cas de *pseudo-rhumatisme* avec les mêmes caractères que dans le rhumatisme franc (Ménétrier et Rubens Duval 1906).

D'ailleurs l'étude biologique de ce diplostreptocoque va suffire à elle seule pour permettre d'éliminer ce microbe de la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu en l'assimilant à

une autre bactérie qui va se substituer à lui comme agent pathogène spécifique : *le Bacille anaérobie d'Achalme.*

Déjà en 1897, Triboulet et Coyon avaient remarqué que par hémobioculture on pouvait obtenir des cultures de diplostreptocoque pur ou bien des cultures dans lesquelles le diplocoque était associé à une bactérie anaérobie ; ils avaient observé enfin des cultures d'anaérobies pures dans lesquelles apparaissait tardivement le diplostreptocoque. Sawtchenko, puis Carrière, montrent ensuite que la bactérie anaérobie d'Achalme peut se transformer en diplocoque ayant tous les caractères du diplostreptocoque de Triboulet et Coyon. Enfin Thiroloix et Rosenthal, Rosenthal et ses élèves, puis Josué et Salomon (1903), retrouvent cette association et permettent de démontrer l'identité du diplostreptocoque avec l'entérocoque de Thiercelin et la transformation du bacille anaérobie d'Achalme en entérocoque lorsqu'on le cultive en série sur bouillon ordinaire à l'air et même à l'abri de l'air sur des cultures anaérobies en série. La bactérie devient alors frêle, se fragmente, forme des chaînettes dont les éléments bacillaires deviennent ensuite ovoïdes puis ronds, de façon à donner un diplocoque, puis un diplostreptocoque.

Le diplostreptocoque du rhumatisme ne serait donc qu'un entérocoque, c'est-à-dire une forme aérobie de la bactérie anaérobie, décrite par Achalme, c'est-à-dire un saprophyte banal qui n'est pas limité au seul tractus intestinal, comme le pensait Thiercelin, mais présente une grande ubiquité.

3° Bacille d'Achalme

Le bacille d'Achalme a été trouvé dans le rhumatisme articulaire aigu et on lui a attribué un rôle spécifique ; mais comme, d'autre part, on peut assimiler cette bactérie anaérobie au diplostreptocoque qui n'en serait que la variété aérobie, toute

la question se résume maintenant à rechercher si ce bacille d'Achalme est réellement spécifique.

Déjà la critique que nous venons de faire à l'action spécifique du diplocoque n'est guère favorable à la spécificité du bacille d'Achalme. Elle nous laisse penser que si la forme aérobie doit être considérée comme banale, il doit en être vraisemblablement de même de la variété anaérobie c'est-à-dire du bacille d'Achalme. Nous verrons en effet qu'Achalme lui-même la considère comme banale et ubiquitaire.

1re période. — Spécificité du bacille d'Achalme. — Le bacille d'Achalme a été isolé pour la première fois chez le rhumatisant par Achalme (1891) à l'autopsie d'un rhumatisme cérébral. Cet auteur le retrouve en 1897 et Thiroloix montre par l'hémobioculture, la fréquence dans le sang des rhumatisants pris sur le vivant, de cette bactérie à laquelle on donne le nom de *bacille anaérobie d'Achalme*. De nombreux auteurs ont retrouvé le bacille d'Achalme dans le rhumatisme articulaire aigu, mais nous devons tout d'abord éliminer les cas dans lesquels cette bactérie a élé trouvée à l'autopsie : Achalme 1891-1897, Achalme et Rosenthal 1898, quoique ces auteurs fassent remarquer qu'ils n'ont jamais retrouvé le bacille dans les autopsies les plus diverses, autres que celles des rhumatisants.

L'hémobioculture et l'arthroculture, de même que la recherche dans le liquide pleural, permettent à de nombreux auteurs de retrouver le bacille d'Achalme chez les rhumatisants au cours même de leur maladie : Thiroloix (1897), Bettencourt, (1898), Carrière (1898), Sawtchenko (1898), Melkich (1899), Pic et Lesieur (1899), Hewlet (1901). Sawtchenko montre l'importance qu'il y a à faire des ensemencements de sang abondants en cultures anaérobies absolues, maintenues à 37° centigrades, en période d'état de la maladie et avant toute médication salicylée. Ces cultures pures, inoculées aux animaux, repro-

duisent un tableau qui rappelle celui du rhumatisme articulaire aigu. Il semble, dès lors, que l'on possède toutes les preuves requises pour affirmer que le bacille d'Achalme doit être considéré comme l'agent pathogène spécifique du rhumatisme articulaire aigu.

2e Période.— Le bacille d'Achalme n'est qu'un saprophyte.— Une objection qui pourrait être posée aussitôt à cette opinion de la spécificité du bacille d'Achalme, c'est la proportion souvent très faible de cas positifs par rapport aux cas négatifs. C'est ainsi, par exemple, que si Melkich trouve 21 hémobiocultures positives sur 26 cas, Pic et Lesieur n'obtiennent qu'un seul résultat positif sur 15.

Cette objection revêt une valeur d'autant plus grande que certains auteurs signalent *de longues séries absolument négatives*, tel Rosenthal, par exemple, qui publie 22 cas négatifs d'hémobioculture sur 22 — et que parfois, dans les ensemencements positifs, le bacille d'Achalme n'est pas pur, mais associé à des streptocoques ou des staphylocoques (3 cas de Melkich sur 26). Il est permis d'en tirer légitimement la conclusion que le bacille d'Achalme pourrait bien n'être lui-même qu'une impureté.

Ces doutes prirent davantage corps lorsque Sawtchenko et Melkich (1899) trouvant dans le sol un bacillus perfringens saprophyte, lui donnèrent, par culture sur milieu sanglant et après passage sur le pigeon, non seulement un pouvoir pathogène, mais une action spécifique identique à celle du bacille d'Achalme. Enfin, la question du saprophytisme du bacille d'Achalme parut être définitivement résolue lorsque Achalme, lui-même, montra que son bacille n'était pas spécial au rhumatisme, mais devait être complètement identifié, tant au point de vue morphologique qu'au point de vue cul-

tural et de son action sur les animaux, à un saprophyte banal, le *B. perfringens*.

Déjà les expériences de Veillon et de ses élèves avaient permis de le trouver dans nombre de maladies infectieuses : l'appendicite, la gangrène, l'otite suppurée, la fièvre puerpérale et les recherches de Roger et Garnier (1906), dans le sang des chiens morts d'occlusion intestinale expérimentale.

Le bacille d'Achalme se trouve dans le rhumatisme au même titre que dans les infections ci-dessus ; c'est un saprophyte banal, qui peut s'adapter à la vie pathogène, tantôt pour le rhumatisme, tantôt pour les septicémies les plus diverses. Les septicémies à B. perfringens perdent donc toute valeur spécifique — conclusion à laquelle arrive Corner dans sa Revue générale (1907).

Le bacille d'Achalme n'est qu'un bacille perfringens, un saprophyte qui peut se rencontrer dans de nombreuses infections et en particulier dans le rhumatisme articulaire, sans qu'il y joue le moindre rôle pathogénique et surtout spécifique.

3e *période — Anhémobacille du rhumatisme articulaire aigu* — Thiroloix et Rosenthal reviennent sur cette question qui paraissait résolue. Ils vérifient l'identité du bacille anaérobie d'Achalme et du diplostreptocoque du rhumatisme. Celui-ci n'est autre que l'entérocoque et tous deux ne sont que la forme aérobie du bacille d'Achalme. Le saprophytisme de l'entérocoque devait, semble-t-il, constituer un nouvel et fort argument pour les amener à admettre l'identité du bacille d'Achalme et du bacille Perfringens. Mais au lieu de considérer la bactérie d'Achalme comme un perfringens adapté simplement à la vie pathogène du rhumatisme articulaire aigu, c'est-à-dire dépourvu de toute spécificité, ils se croient autorisés, de par leurs expériences, à admettre deux variétés bien distinctes de bacillus Perfringens : une première variété qui est la variété

banale, le bacillus *perfringens saprophyte ordinaire* et une seconde variété ou *variété rhumatismale du Perfringens* qui serait *l'agent pathogène spécifique du rhumatisme articulaire aigu* et auquel ils donnent le nom de *bactérie anaérobie du rhumatisme* ou *d'anhémobacille du rhumatisme articulaire aigu.*

Les différences qu'ils indiquent entre ces 2 variétés et sur lesquelles ils fondent la spécificité de l'anhémobacille sont très légères et ils sont forcés d'en convenir ; elles leur paraissent néanmoins suffisantes pour la justification de leur théorie.

a) *Morphologie.* — Les différences sont nulles : la morphologie du bacille d'Achalme est exactement celle du bacille perfringens : gros bâtonnet de la taille de la bactérie charbonneuse, de 5 à 7 μ de long, de 3/4 de μ à 1/2 μ de large, à extrémités nettement limitées, mais non absolument angulaires — entouré dans les tissus animaux, d'une auréole ou même d'une capsule légèrement colorable ; dans les cultures favorables (lait cacheté) il prend des formes plus trapues, tandis que dans les milieux pauvres il devient plus grêle, et il présente des formes *d'involution* (Pic et Lesieur) dans les vieilles cultures.

Il est mobile, avec des cils visibles à l'ultramicroscope, mais d'une mobilité en pas de vis et qui n'est bien nette que peu de temps après la sortie de l'organisme (Achalme). Facilement coloré par les colorants ordinaires, il prend le Gram et le Claudius.

b) *Cultures.* — L'anhémobacille est un *anaérobie*. Il ne donne en aucun milieu aérobie une culture primitive, mais celle-ci est possible dans les milieux pseudo-aérobies vivement réducteurs comme le milieu de Zarozzi et le tube profond de Rosenthal. Son véritable milieu de culture est *strictement anaérobie* et en particulier le tube de lait cacheté de Rosenthal dans lequel il produit en 24 h. à 37°, un développement abondant de gaz qui repousse la bague de lanoline.

L'anhémobacille du rhumatisme articulaire diffère de la variété perfringens par 3 caractères :

1°) *L'absence de mauvaise odeur.*

2°) *Un pouvoir tryptique beaucoup plus faible* : dans les cultures en eau blanc d'œuf cacheté l'anhémobacille n'émousse même pas

les cubes de blanc d'œuf coagulé, tandis que le bacille perfringens digère ces cubes en quelques jours.

3°) *La coloration facile de sa spore.* — Tandis que l'on connaît la difficulté considérable de coloration des spores du perfringens.

Expérimentation. — Le bacille perfringens inoculé sous la peau du cobaye produit des nécroses intenses avec foie infectieux, péricardite fibrino-sanguinolente et mort rapide ; la variété rhumatismale inoculée sous la peau du cobaye produit également la mort avec les mêmes lésions que le Perfringens. Chez le lapin, perfringens et anhémobacilles sont également dépourvus de nocuité. L'anhémobacille pas plus que le perfringens n'est donc capable de produire chez les animaux des lésions spécifiques du rhumatisme, lorsqu'on l'injecte directement. Mais il est possible de tourner la difficulté : si au lieu d'inoculer des cultures, on injecte dans les veines du lapin 1 c.c. 1/2 de sérosité de cobaye mort à la suite d'injections de cultures de bacille d'Achalme, on obtient des lésions de péricardite et de péritonite (Thiroloix) analogues aux lésions humaines (?) Enfin Thiroloix et Saignet (1908) par inoculation de 20 c.c. de culture en tubes blanc d'œuf cacheté avaient déterminé chez le porcelet, c'est-à-dire pour la 1re fois chez un gros animal, une polyarthrite aigue expérimentale (désordres arthro-cardiaques).

Enfin Rosenthal répond à l'objection considérable de la fréquence si grande des résultats négatifs, en particulier de ceux obtenus par lui-même (22 cas négatifs sur 22 de 1897 à 1907), par l'emploi d'une technique défectueuse pour la recherche de l'anhémobacille : non seulement, il faut rejeter tous les cas dans lesquels on a suivi une technique anaérobie insuffisante, mais même l'ensemencement en milieu lacté et dans des conditions de stricte anaérobiose, — c'est-à-dire en milieu éminemment favorable pour les anaérobies, — ne constituerait pas pour le B. d'Achalme un procédé suffisant. C'est ce qui expliquerait que Rosenthal lui-même quoique ensemençant largement le sang et le liquide articulaire de ses rhumatisants *en tube de lait cacheté lanoline* ait pu obtenir 22 résultats négatifs sur 22 cas.

On ne sera sûrement à l'abri de l'erreur, affirme Rosenthal, que si on utilise pour l'hémobioculture une grande quantité du milieu nutritif en culture strictement anaérobie : c'est la culture en *ballon de lait cacheté lanoline de Rosenthal* dont voici la technique :

Technique. — Prélever de 4 à 5 cmc. de sang à la veine du pli du coude du rhumatisant et les répartir dans 3 ballons cachetés contenant 250 cmc de lait écrémé, de façon que le lait dépasse la base du goulot de 1 à 3 cm. ; au-dessus, on ajoutera, pour recouvrir le lait, une bague de lanoline de 5 mm. d'épaisseur et le tout sera stérilisé à l'autoclave à 120° pendant 30 minutes. « Sitôt l'ensemencement effectué, rouler le ballon entre les mains de manière à établir un mélange intime du milieu et du sang et empêcher toute coagulation massive qui emprisonnerait les bacilles » (Rosenthal).

En ensemençant le sang des rhumatisants dans ces conditions, continue Rosenthal, et si on ajoute les cas où l'on constate dans les cultures du diplostreptocoque (forme coccique du bacille d'Achalme), on peut dire que les *résultats positifs sont la règle.*

Nous ne faisons qu'indiquer, en passant, la pratique de *cultures croisées* qui n'ont donné aucun résultat précis et un argument *sérothérapique* invoqué par Rosenthal en faveur de la spécificité à savoir que son sérum de cheval immunisé par de fortes doses de cultures de bacilles d'Achalme, *paraît* avoir une action heureuse en particulier sur les manifestations viscérales du rhumatisme.

La *conclusion* de Rosenthal est que le rhumatisme articulaire aigu est une infection due à la bactérie anaérobie de l'hémobioculture, germe spécifique souvent associé à l'entérocoque d'infection ou de transformation secondaire, et parfois accompagné de bactéries banales comme le staphylocoque.

L'impression générale que laisse la lecture des divers travaux que nous venons d'énumérer est qu'il existe une bien

grande ressemblance entre les bactéries d'Achalme et le Perfringens ordinaire et que les caractères différentiels invoqués par Rosenthal sont bien peu consistants et ne permettent guère *à priori* de penser à la spécificité du bacille d'Achalme pour le rhumatisme articulaire aigu.

Si la culture en ballon cacheté paraît augmenter le nombre des cas positifs de l'hémobioculture, il faut encore pour obtenir un pourcentage convenable faire appel aux cultures diplococciques.

Il n'y a aucune différence morphologique entre les deux variétés de Perfringens ; les différences culturales se réduisent à des différences *purement quantitatives* et d'ailleurs légères ; l'expérimentation chez les animaux ne réalise aucune différence entre les deux bacilles et ce n'est que par un subterfuge que l'on peut déterminer avec l'anhémobacille des troubles spécifiques, en apparence seulement, et sur lesquels d'ailleurs Rosenthal lui-même ne fait aucun fond.

Sawtchenko et Melkich ont montré en effet que le bacille perfringens trouvé dans le sol peut devenir virulent après culture en milieu sanglant et passage sur le pigeon ; et non seulement il présente les mêmes symptômes d'infection que le bacille d'Achalme, mais encore il produit la formation de végétations endocarditiques, des lésions de péricardite, de pleurésie et des inflammations articulaires que l'on donne comme spécifiques de l'anhémobacille du rhumatisme, et que l'on obtient d'ailleurs avec une égale intensité et peut-être avec une plus grande fréquence avec des microbes d'infection banale comme le staphylocoque et le streptocoque.

Enfin, on a décélé l'anhémobacille dans des infections autres que le rhumatisme articulaire aigu, et dans ces cas il reproduit encore, cependant, les cultures, et par inoculation aux animaux il présente les caractères considérés comme spécifiques du bacille du rhumatisme.

La critique des observations publiées par les auteurs nous amène déjà à faire, au sujet de la spécificité de l'anhémobacille, des réserves qui se rapprochent beaucoup de la négation de cette spécificité, en attendant des conclusions précises auxquelles nous conduiront nos recherches personnelles.

4° Résultats négatifs

ORIENTATION NOUVELLE DES RECHERCHES PATHOGÉNIQUES

Pour la plupart des infections microbiennes aiguës, la recherche de l'agent pathogène, conduite suivant les principes posés depuis longtemps par Pasteur et par Koch, permet d'arriver à un résultat positif, invariable, c'est-à-dire définitivement établi.

Il est remarquable de constater que, dans le rhumatisme articulaire aigu, qui présente cependant tous les caractères d'une septicémie — c'est-à-dire d'une maladie infectieuse aiguë généralisée à tout l'organisme, — les ensemencements des organes et des humeurs (sang, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) faits *pendant la vie*, n'ont donné, dans la grande majorité des cas, et souvent pour de longues séries, que des *résultats négatifs*.

Si nous éliminons en effet tous les cas d'ensemencements faits avec des organes ou des humeurs prélevés à l'autopsie ou à l'agonie, et tous ceux dont le résultat positif par le bacille d'Achalme va avec la présence d'autres microbes, c'est-à-dire est le résultat d'une infection secondaire évidente par faute de technique, — on constate que parmi les cas qui restent, les cas négatifs deviennent à un tel point prédominants que les cas positifs d'hémobioculture ou d'arthrobioculture apparaissent comme l'exception.

Nous nous sommes, en effet, livré rapidement au dépouille-

ment des observations et nous arrivons, pour les 222 cas que nous avons retenus, à une *proportion de* 19 0[0 *de cas positifs pour* 81 0[0 *de cas entièrement négatifs.*

Parmi les séries complètement négatives de l'ensemencement en milieux *aérobies* et *anaérobies* — qui nous intéressent tous deux également, — du sang et des humeurs pris sur les rhumatisants en vie et à la période d'état (hémobio, arthrobioculture) — il faut signaler, en particulier, les observations de Saint-Germain (1893), les 22 cas de Rosenthal (négatifs en cultures aérobies et anaérobies), les 14 cas de Bulloch et Thompson. Les 22 cas de Rosenthal qui se rapportent à des hémobiocultures de technique excellente doivent attirer toute notre attention ; car nos expériences personnelles nous montreront que les restrictions apportées plus tard par cet auteur en ce qui regarde la technique des cultures anaérobies ne modifient en rien la valeur de ces résultats négatifs.

Celle-ci est singulièrement augmentée par les conclusions auxquelles nous ont conduit nos chapitres précédents sur le diplostreptocoque et l'anhémobacille du rhumatisme, l'assimilation du premier au second faisant que les conclusions émises pour l'anhémobacille de Rosenthal sont valables pour le diplostreptocoque. Or nous avons conclu à la non spécificité vraisemblable du bacille d'Achalme pour le rhumatisme, aucun caractère précis ni dans sa morphologie, ni dans ses cultures, ni dans son action sur les animaux ne permettant de le différencier du bacille perfringens, germe saprophyte et ubiquitaire.

Ainsi, la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu s'ouvre, en définitive, devant l'expérimentateur comme une plaine parfaitement nue et sans aucune direction marquée pour la recherche.

Nous avons indiqué comment, avec notre maître M. le professeur Bosc, l'absence de toute culture aérobie et anaérobie,

l'impossibilité d'une coloration directe de microbes ordinaires, le rapprochement de la symptomatologie, de l'étiologie et de l'anatomie pathologique générale de l'infection rhumatismale avec les maladies éruptives et d'autre part par l'intermédiaire de la chorée, avec des maladies non microbiennes et à virus filtrant, comme la poliomyélite aiguë, — nous ont amené à nous demander si le virus propre du rhumatisme ne devrait pas être cherché parmi les protozoaires.

Nous avons divisé notre étude personnelle en trois parties :

Dans la *première partie*, nous recherchons s'il existe dans le rhumatisme articulaire aigu des microbes ordinaires, c'est-à-dire si l'on peut mettre en lumière quelque argument qui permette d'attribuer au rhumatisme une nature bactérienne ;

Dans la *deuxième partie*, nous étudions la valeur réelle du bacille d'Achalme de façon à élucider définitivement la question de savoir s'il a une action pathogène dans le rhumatisme;

Dans la *troisième partie*, nous exposons le résultat de nos recherches sur la nature protozoairienne du virus rhumatismal.

RECHERCHES PERSONNELLES

PREMIÈRE PARTIE

MATÉRIEL CLINIQUE – TECHNIQUE DES PRÉLÈVEMENTS

CHAPITRE PREMIER

MATÉRIEL CLINIQUE

Notre travail est basé sur 12 observations de rhumatisme articulaire aigu. Ces cas, très nets, ont été d'une intensité moyenne et ont tous guéri ; nous n'avons donc pas eu de nécropsie.

Il s'est agi dans tous les cas de rhumatisme articulaire aigu chez des jeunes (militaires), à la première attaque, et soumis à notre observation dès les premiers jours de la maladie et sans avoir subi aucun traitement en particulier par la salycilate de soude.

Les douze cas se rapportaient bien à du rhumatisme articulaire aigu vrai : il ne saurait être question de pseudorhumatisme et nous avons tenu à répondre d'avance pour chacun de nos malades à l'objection qu'on n'aurait pas manqué de nous faire de la *nature tuberculeuse* possible des arthropathies. Nous avons pratiqué l'*intradermo réaction* suivant la méthode

de Mantoux chez tous nos malades : les résultats ont été, pour tous les cas, *complètement négatifs.*

Notre matériel clinique se compose donc de 12 cas de rhumatisme articulaire aigu vrai et nous l'avons eu dans les conditions les meilleures possibles pour son utilisation fructueuse.

Observation première

R. Albert, 21 ans (Ariège), sol. au 2me régiment du Génie, entre le 28 novembre 1912, salle Laennec, n° 20 pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. Pas de rhumatisme chez les parents.

Maladie actuelle. Il y a trois jours, le malade a été atteint brusquement de douleurs très violentes dans les hanches, les genoux et les cous-de-pied. Ces douleurs se localisent surtout aux genoux.

Le 28 *novembre*, à l'entrée à l'hôpital suburbain, malade en décubitus dorsal, jambes légèrement fléchies sur les cuisses, mouvements impossibles en raison de la douleur vive qu'ils provoquent. Les deux genoux sont tuméfiés avec rougeur et hyperesthésie superficielle. Choc rotulien. Sueurs abondantes et aigrelettes. Anémie modérée.

Température 39°2. Pouls à 100, bien frappé.

Au cœur, le premier bruit est légèrement soufflé à la pointe.

Aux poumons. Rien aux sommets ; quelques légers frottements à la base gauche.

Perte complète de l'appétit. Nausées. Constipation. Les amygdales sont rouges et hypertrophiées, sans douleur à la déglutition.

Le sommeil est troublé par les douleurs articulaires.

Urines normales. Pas de blennorrhagie.

29 novembre. *Prélèvement de sang* par ponction aseptique de la veine au pli du coude : étalement pour examen sur lames.

Ensemencements en milieux aérobies et anaérobies; inoculation au *Cobaye* dans le péritoine (Expérience XVIII).

Evolution. -- La fièvre et les phénomènes articulaires cèdent au salicylate de soude (6 gr.) et à des enveloppements au salicylate de méthyle. Le 6 décembre le malade est apyrétique et il sort le 12 complètement guéri.

Observation II.

G. Baptiste, 23 ans, cultivateur (Tarn), soldat au 81ᵉ d'infanterie, entre le 10 décembre 1912, salle Laennec, nº 24 pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. Une sœur a eu du rhumatisme articulaire franc.

Antécédents personnels. Lui-même a déjà présenté une crise en juillet 1912 surtout marquée aux genoux et aux cous-de-pied (12 jours de lit, 3 semaines de convalescence).

Maladie actuelle. Depuis 8 jours, fatigue générale, perte d'appétit, douleurs de gorge. Il y a 2 jours, frisson, céphalée, insomnies sans douleurs articulaires. Celles-ci ont débuté hier par les cous-de-pied avec rougeur et gonflement et se sont généralisées.

Aujourd'hui toutes les articulations sont rouges, douloureuses, en particulier, le genou gauche qui est tuméfié et contient du liquide.

Les sueurs sont si abondantes qu'elles obligent le malade à changer de linge.

Température, 39°2. Pouls 96, petit.

Au cœur, le premier bruit est soufflé à la pointe.

Rien aux poumons.

Perte d'appétit sans vomissements. L'angine a disparu.

Pas de blennorrhagie. Urines normales.

Le 11. Même état. Température, 38°5 le matin, 38°9 le soir. Après aseptie de la région à la teinture d'iode, on retire par ponction de l'articulation du genou gauche 25 centimètres cubes de liquide jaunâtre, filant, ressemblant à du sirop de gomme.

Ensemencement en milieux aérobies et anaérobies.

Etalement sur lames pour examen direct.

Fixation en gouttes dans le Roule.

Inoculations au cobaye dans la plèvre (Expérience I) le testicule (Expérience VIII), l'œil (Expérience VI) et au lapin (Exp. XI, XII, XIII).

Prélèvement de sang au doigt pour la recherche de la formule hémoleucocytaire.

Le 12. La fièvre est tombée le soir même de la ponction. Les douleurs du genou sont calmées : le malade a pu dormir. Température 38°1, 38°2.

Le 13. La fièvre est descendue à 37°6 le matin et 37·3 le soir. L'état général est bon et les douleurs articulaires et le gonflement ont à peu près complètement disparu.

Le 18. Apyrexie complète depuis 3 jours. Bon état général et local. On fait une intradermo-réaction suivant la méthode de Mantoux par injection d'une goutte de solution de tuberculine à 1/5000.

Le 19. Résultat négatif de l'intradermo-réaction.

Le 31. Le malade sort guéri.

Observation III

R. Marcel, 21 ans (Tarn), soldat au 56e régiment d'Artillerie, entre le 21 décembre, salle Laennec, n° 3, pour *rhumatisme articulaire aigu*.

Antécédents héréditaires. Son père a déjà eu des crises de rhumatisme franc.

Antécédents personnels. Deux crises de rhumatisme à 14 et 17 ans sans localisation cardiaque.

Maladie actuelle. — Il y a quatre jours, douleurs aux articulations des pieds, assez violentes pour empêcher le malade de se lever, avec gonflement et rougeur. Depuis deux jours, les genoux sont atteints. On note à son entrée, une tuméfaction des deux genoux, plus prononcée au genou gauche, s'accompagnant de choc rotulien et de fluctuation avec douleur très vive ; rougeur des téguments.

Température 38°5. Céphalée. Sueurs. Anémie marquée.

Rien au cœur, ni aux poumons.

Les amygdales sont grosses et très rouges (angine érythémateuse).

Pas de blennorrhagie. Urines normales.

Prise de sang au niveau de la veine du pli du coude : examen direct après étalement sur lames.

Le 22. On retire aseptiquement du genou gauche 30 cmc. de liquide : examen direct après étalement sur lames. Ensemencements sur milieux aérobies et anaérobies. Fixation en gouttes dans le Roule. Inoculation au cobaye (Expériences II, IV, IX) et au lapin (Expérience XIV).

On fait également des frottis de l'amygdale qui sont soumis à l'examen direct par étalement sur lames et inoculation de l'exsudat délayé dans l'eau, à la vulve du cobaye, par scarification (Expérience XIX).

Le 23. La douleur a été calmée par la soustraction du liquide. Le gonflement est bien moindre, la fièvre est tombée à 37°8, l'état général est meilleur. Le malade a pu dormir.

Le 25. Intradermo-réaction à la tuberculine Mantoux (injection de 1 goutte d'une solution de tuberculine à 1/5000 dans le derme de la peau de la cuisse gauche).

Le malade a été suivi exactement : réaction complètement négative, ni rougeur, ni douleurs locales ; aucune élévation de température.

Le 27. Apyrexie. Température 36°9 le matin et 37°2 le soir. Bon état local et général.

Observation IV

C. Henri, 22 ans (Hérault), caporal au 81e d'infanterie, entre le 23 décembre 1912, salle Laennec, n° 14, pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. — Pas de rhumatisme, ni de bacillose.

Antécédents personnels. — Pas de maladie antérieure.

Maladie actuelle. — Depuis huit jours, le malade présente de la fièvre (38°) et souffre dans les articulations des cous-de-pied et du genou gauche, de douleurs qui empêchent tout mouvement.

A l'infirmerie, il a pris une seule fois du salicylate de soude, mais les douleurs tendent à se généraliser, il est envoyé à l'hôpital.

Les deux genoux sont rouges, fortement tuméfiés, surtout le genou gauche ; ils présentent une fluctuation très nette.

Les cous-de-pied, les poignets, l'épaule droite sont dans le même état.

Température 38°4. Pouls régulier à 96. Sueurs aigrelettes.

Pas d'angine. Rien aux poumons, ni au cœur, ni aux reins. Pas de blennorrhagie.

Le 24. Même état ; température 38°. Par ponction du genou gauche, on retire 25 cmc. de liquide citrin visqueux. Etalement sur lames. Fixation en goutte dans le Roule. Ensemencements en milieux aérobies et anaérobies. Inoculations au *cobaye* dans le

testicule (Expérience X) la plèvre (Expérience III) le péritoine (V) et au *lapin* dans l'œil (Expérience XV). On prélève également 10 cc³. dans la veine asceptiquement : ensemencement en milieux aérobies et anaérobies.

Le 25. Le malade se sent mieux. Il a bien dormi. La température est tombée à 37° 4 le matin et 37° 2 le soir. La ponction articulaire a entraîné un bien être local remarquable.

Le 10 janvier. A partir du 27 décembre, le malade est apyrétique et les articulations font un rapide retour à la normale.

L'épreuve de l'intradermo-réaction à la tuberculine, suivant la méthode de Mantoux (injection dans le derme d'une goutte de *solution* de tuberculine à 1/5000) est demeurée absolument négative.

Observation V

B. Edouard, 22 ans (Aveyron), soldat au 56e d'artillerie, entre le 3 janvier 1913, salle Laennec, n° 7, pour *rhumatisme articulaire aigu*.

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants.

Antécédents personnels. — Pas de maladie antérieure.

Maladie actuelle. — Il y a douze jours, douleurs articulaires sans gonflement n'empêchant pas le malade de faire son service. De plus apparition de tâches purpuriques sur les deux jambes. Les douleurs paraissent se calmer sous l'influence de la chaleur et de frictions à l'huile camphrée. Le malade va en permission dans sa famille.

Le 2 janvier, les douleurs reparaissent mais beaucoup plus intenses et le 3, elles empêchent la marche et tout mouvement. La fièvre atteint 38°6 et s'accompagne de courbature et de céphalée.

Nous trouvons un malade abattu avec des sueurs aigres, de l'anémie. Les genoux sont tuméfiés, rouges, très douloureux, à gauche, choc rotulien et fluctuation.

Tâches purpuriques sur les deux jambes, de la dimension d'un point à une lentille.

Les autres articulations sont indemnes.

Tous les appareils sont en bon état. On note seulement de l'angine et de la pharyngite érythémateuse et de l'insomnie. Le pouls est à 92.

Le 4, même état ; température 38°8 ; on retire 30 cmc. de liquide articulaire du genou droit, liquide citrin, visqueux : étalement en lames pour examen direct ; fixation en gouttes dans le Roule. Ensemencement dans les milieux aérobies et anaérobies. Inoculation au *singe* A (Exp. XVI). Prélèvement du sang à la pulpe du doigt pour examen de la formule hémo-leucocytaire.

Le 5. Le malade a bien dormi ; la soustraction du liquide articulaire a amené beaucoup de soulagement local. La fièvre persiste malgré le salicylate.

Le 7. Les autres articulations se prennent. Température 38°9, pouls 110.

Le 18, la fièvre étant tombée, on fait une *intradermo-réaction* à tuberculine, qui demeure négative (ni réaction locale, ni élévation de température).

Observation VI

A. Antonin, 17 ans (Montpellier), entre le 22 janvier 1913, salle Combal, n° 21, pour *rhumatisme articulaire aigu*.

Antécédents héréditaires. — Rien de particulier.

Antécédents personnels. — A déjà eu une atteinte, il y a 6 ans, d'une durée de 3 mois.

Maladie actuelle. — Il y a 2 jours, douleur et enflure du cou-de-pied droit ; puis, successivement, du genou gauche, du genou droit et de la hanche gauche. Actuellement, les deux

genoux sont rouges, gonflés, présentent un choc rotulien très net ; la moindre pression est très douloureuse.

Rien aux poumons ni au cœur. Angine érythémateuse.

Les urines, très colorées, ne contiennent pas d'albumine. Pas de blennorrhagie.

Température 38°3. Pouls à 100, régulier. Sueurs abondantes.

Le 12 février. La guérison était complète depuis 3 jours, lorsque le genou gauche s'est enflé, avec douleurs violentes.

Le 13. Ponction de 20 centim. de liquide citrin visqueux ; étalement sur lames pour examen direct ; fixation en gouttes dans le Roule ; ensemencements sur les divers milieux aérobies et anaérobies ; on a prélevé aussi du sang dans la veine : ensemencements sur les divers milieux aérobies et anaérobies.

Le 14. La douleur a été calmée par la soustraction de liquide qui ne s'est plus reformé. Traitement salicylé.

Le 20. L'intradermoréaction à la tuberculine demeure complètement négative (ni réaction locale, ni élévation de température).

Observation VII

B. Louis, cultivateur, 22 ans (Tarn), soldat au 56e régiment d'artillerie, entre le 14 février 1913, salle Laënnec, n° 28, pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. — Père et mère bien portants.

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade.

Maladie actuelle. — Il y a 6 jours, douleurs aux coudes ne s'accompagnant ni de fièvre ni de céphalées.

Il y a 2 jours, douleurs aux genoux et aux articulations tibio-tarsiennes s'accompagnant de fièvre et de sueurs abondantes.

14 février. Actuellement, presque toutes les grandes articu-

lations, sauf les hanches, sont douloureuses et tuméfiées. Le genou droit est particulièrement rouge, hypéresthésique, avec choc rotulien très net : courbature, abattement, insomnie. Temp. 38°8. Pouls 96, mou et dépressible. Au cœur, on trouve un premier bruit prolongé presque soufflé.

Les autres appareils sont en bon état.

Pas de blennorrhagie.

Prélèvement de sang dans la veine : étalement sur lames pour l'examen direct ; ensemencements en cultures aérobies et anaérobies.

A partir de ce jour, le malade présente plusieurs atteintes successives des diverses articulations accompagnées de poussées fébriles atteignant 39°5, et d'endocardite qui laisse un bruit nettement soufflé à la pointe.

Le 2 avril. — La fièvre a disparu. On fait *une intradermo-réaction à la tuberculine* qui demeure négative.

Observation VIII

F. Raoul, 22 ans, cultivateur (Aveyron), soldat au 56e régiment d'artillerie, entre le 13 février 1913, salle Laënnec, n° 3, pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. — Pas d'antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Première crise à 16 ans, légère, n'ayant pas laissé de trace du côté du cœur.

Maladie actuelle. — Depuis 8 jours, angine violente avec dysphagie, fièvre, céphalées et torticolis immobilisant presque complètement la tête. Il y a 4 jours, les genoux, puis les épaules se sont tuméfiés, sont devenus rouges, chauds et très douloureux. La température est de 38°4. Le pouls à 100, régulier. Sueurs aigrelettes, anémie intense, courbature. On ne note rien aux poumons, ni au cœur, ni dans les urines. Pas de blennorragie.

Prélèvement par frottis au niveau de l'angine : étalement sur lames pour examen direct ; ensemencement sur gélose et sur bouillon. Prélèvement de 10 c.c. de sang dans la veine : fixation sur lames.

Le 15 février, amélioration nette de l'état local et de l'état général : la température tombe à 37°5 et à 36°8.

Les jours suivants la fièvre et les phénomènes généraux cèdent rapidement au salicylate ; seule, la douleur persiste jusqu'au 21. *L'intradermo-réaction à la tuberculine* est complètement *négative*.

Observation IX

D. Joseph, 22 ans (Hérault), soldat au 2e régiment du Génie, entre le 16 février 1913, salle Laennec, n° 29 pour *rhumatisme articulaire aigu*.

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants.

Antécédents personnels. — Pas de rhumatisme ni de blennorrhagie.

Maladie actuelle. — Il y a 5 jours, il a présenté une violente douleur au genou gauche, surtout localisée à la région postérieure, puis les autres articulations se sont prises, avec rougeur douleur et gonflement immobilisant presque complètement le malade (cous-de-pied, coudes, épaules). En même temps céphalées, insomnies, sueurs.

Actuellement, le genou droit est le plus douloureux : il est rouge, chaud, gonflé et renferme du liquide (choc rotulien).

Rien au cœur ni aux poumons, pas d'angine, température 38°6, pouls à 92.

Prélèvement de 10 *cmc, de sang* à la veine : étalement sur lames pour examen direct ; ensemencements larges sur les divers milieux.

Le 17 février : même état sauf que la ponction a fortement amélioré l'état local. T 38°1 le matin, 38°2 le soir.

Le 18 février, sous l'influence du salicylate la fièvre tombe rapidement, l'état général et l'état local s'améliorent.

Le 22. L'apyrexie est complète.

Observation X

D. Marie-Jacques, 52 ans, giboyer, rue Ste Ursule, 7, en ville, entre le 27 février 1913, salle Combal, n° 26 pour *douleurs du poignet et du coude droit.*

Antécédents héréditaires. — Les parents n'ont jamais eu de rhumatisme.

Antécédents personnels. — A déjà eu plusieurs atteintes dont la 1re à 21 ans.

Maladie actuelle. — Nous avons affaire à un malade obèse qui a présenté, il y a 4 jours une violente douleur dans le coude droit, avec impotence fonctionnelle du membre qui est en position de demi-flexion.

Le surlendemain le poignet s'est pris à son tour, aussi le malade est-il entré à l'hôpital.

Les genoux et les cous-de-pied sont encore douloureux et gonflés mais ils sont déjà en voie d'amélioration. C'est surtout le membre supérieur droit qui est atteint : articulations œdematiées, rouges et très douloureuses au moindre essai de mobilisation.

Poumons normaux, pouls rapide et mou, température 38°2.

A la gorge, les amygdales sont rouges, tuméfiées et douloureuses (angine érythémateuse). Sueurs abondantes, très odorantes (aigrelettes).

Prélèvement de sang (10 cmc) à la veine : fixation sur lames pour examen direct ; ensemencements larges en milieux aérobies et anaérobies.

Frottis de la peau au niveau du pli de l'aine : examen direct sur lames et ensemencement.

Dès l'administration du salicylate la température baisse et l'état général s'améliore. Mais la guérison n'est complète qu'au bout de 25 jours.

Observation XI

V. Pierre, 22 ans (Hérault) soldat au 56e régiment d'artillerie, entre le 16 mars 1913, salle Laennec, n° 30 pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. — Rien de particulier.

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade.

Maladie actuelle. — Depuis 3 jours, se plaint de violentes douleurs dans les articulations des cous-de-pied, s'accompagnant de rougeur et de gonflement. La fièvre a atteint 38°2. Les autres articulations n'ont pas tardé à se prendre et à son entrée à l'hôpital on note une tuméfaction avec rougeur intense des deux genoux où l'on peut produire le choc rotulien. En même temps, sueurs abondantes, aigrelettes, céphalées et fièvre 38°4. Le pouls est à 100.

La gorge est rouge, il y a de l'amygdalite, rien au cœur ni aux poumons.

1°) *Prélèvement de sang dans la veine* : étalement sur lames pour examen direct ; ensemencements en milieux aérobies et anaérobies.

2°) *Prélèvement de 20 cmc. de liquide articulaire* : examen direct sur lames ; fixation en gouttes dans la Roule ; ensemencements sur les milieux aérobies et anaérobies ; inoculations larges au *singe* (plèvre). (Expérience XVII).

Le 18. Les douleurs du genou ont été calmées par la ponction. La température baisse à 37°8.

Le traitement salicylé a vite raison de l'infection et le 10e jour le malade est complètement guéri.

Le 30 mars. Intradermo-réaction à la tuberculine qui demeure négative.

Observation XII

J... Paul, 21 ans (Tarn), soldat au 81e régiment d'infanterie, entre le 17 mars 1913, salle Laënnec, n° 7, pour *rhumatisme articulaire aigu.*

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants. N'ont jamais eu de rhumatisme.

Antécédents personnels. — Pas de blennorrhagie.

Maladie actuelle. — Depuis 6 jours, les diverses articulations (cous-de-pied, coudes) sont douloureuses mais sans fièvre. Il y a 2 jours les genoux se sont pris : ils sont très tuméfiés, rouges et contiennent du liquide (choc rotulien). La mobilisation est extrêmement douloureuse. Temp. 38·5. Pouls à 96. Sueurs aigrelettes. Insomnies. Pas d'angine.

Les appareils sont en bon état.

Le 17. On fait : 1° *une ponction articulaire du genou.* On retire 30 c. c. de liquide citrin visqueux. Etalement sur lames ; fixation en gouttes dans le Roule ; ensemencement dans les divers milieux aérobies et anaérobies ;

2° *Prélèvement du sang dans la veine du coude.* Etalement sur lames et ensemencements en milieux aérobies et anaérobies.

Le 18. Les douleurs se sont calmées. La malade a pu dormir. La température est toujours à 38°4.

Le 30. Tout est rentré dans l'ordre sous l'influence du salicylate de soude. L'intradermo-réaction à la tuberculine est restée négative.

Ainsi que nous l'avons dit au début de ce chapitre, nos observations se rapportent toutes à du rhumatisme articulaire aigu vrai, comme le montre la symptomatologie, l'absence de réaction à la tuberculine et l'action spécifique du salicylate de soude.

Nous devons signaler *l'angine érylhémateuse* que nous avons nettement constatée chez plus de la moitié de nos malades. La ponction de l'articulation a été toujours facile et non seulement elle n'a été en aucun cas nuisible, mais elle a un effet thérapeutique indiscutable : elle a calmé les douleurs articulaires, rendu le repos plus facile et permis une résorption définitive plus rapide sous l'influence du salicylate de soude. Le liquide retiré n'a, dans aucun cas, présenté de caractère de purulence. Il s'est toujours agi d'un liquide visqueux, limpide, de couleur jaune citrin, se coagulant rapidement à l'air et donnant un caillot fibrineux gélatiniforme surmonté d'une couche de liquide transparent.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DES PRÉLÈVEMENTS

Nous ne nous sommes servi que de matériel pris sur le vivant : frottis d'amygdale, sang, sérosité articulaire, en nous basant sur trois principes généraux dont nous ne nous sommes jamais départi :

1° *Necessité* d'avoir des prélèvements absolument aseptiques ;

2° *Nécessité* de procéder, immédiatement après le prélèvement, aux opérations soit d'étalement, soit d'ensemencement, soit d'inoculations, non seulement pour éviter toute contamination et la coagulation du sang et du liquide articulaire, mais en raison de la fragilité extrême possible du virus (nombre de cultures négatives) ;

3° *Nécessité* de prélever une grande quantité de liquide (ensemencements et injections abondants).

1° *Frottis d'angine*. — Au niveau des angines érythémateuses et pultacées le prélèvement a été fait par frottis avec de petits tampons d'ouate stérilisée :

a) Pour les examens directs, on passe l'un des tampons sur une série de lames ;

b) Pour les ensemencements, la surface d'un des tampons est plongée dans quelques centimètres cubes d'eau stérilisée contenue dans une capsule en porcelaine passée à l'autoclave.

Après délayage rapide, l'eau est ensemencée dans les divers milieux de culture ;

c) L'inoculation du frottis d'amygdale a été faite par scarification de la muqueuse de la vulve.

2° *Prélèvement du sang. a*) *Prélèvement à la pulpe du doigt pour l'étude de la formule hémoleucocytaire et la recherche directe de l'agent pathogène.* — Désinfection par badigeonnage à la teinture d'iode à 1/13 (ancien codex) *répétée à deux reprises* ; piqûre avec une aiguille bouillie et flambée.

On ne devra pas se contenter d'un seul badigeonnage à la teinture d'iode, mais en faire deux successivement, la deuxième couche étant passée après dessiccation de la première. Nous avons constaté, en effet, sur nous-même, qu'après un seul badigeonnage, l'ensemencement de la peau peut être positif, tandis qu'après deux couches successives de teinture d'iode, l'ensemencement du frottis de la surface badigeonnée ne nous a donné que des résultats négatifs.

b) *Prélèvement du sang dans la veine du pli du coude pour les cultures et les inoculations.* — L'asepsie de la peau a été réalisée par deux larges badigeonnages successifs à la teinture d'iode, après asepsie complète des mains ; la seringue et l'aiguille étaient stérilisées à l'autoclave à 110° c. pendant 20 minutes ou bien par bouillissage dans l'eau boratée pendant une demi-heure ; l'aiguille était toujours flambée à la lampe à alcool immédiatement avant usage.

Nous nous sommes servi d'une grande seringue de Roux de 20 centimètres cubes.

3° *Prélèvement du liquide articulaire.* -- Même désinfection large de la peau du genou par double couche de teinture d'iode à 1/13, après désinfection des mains à la teinture d'iode dédoublée. La prise du liquide était faite par ponction au niveau

de la face interne du genou avec une grande seringue de Roux stérilisée à l'autoclave ou par bouillissage prolongé, l'aiguille (aiguille à ponction lombaire de Tuffier) étant au préalable flambée.

L'aiguille était enfoncée de 1 c. c. 1|2 environ et on retirait, par aspiration assez lente, de 20 à 40 c. c. Dans le cas où l'on retirait plus de 20 c. c., l'aiguille était laissée en place et une seconde seringue stérilisée permettait de continuer le prélèvement du liquide articulaire.

DEUXIÈME PARTIE

LE VIRUS DU RHUMATISME EST-IL DE NATURE BACTÉRIENNE ?

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE DIRECTE DU VIRUS. — CULTURES

A. Recherche directe du virus

Nous avons recherché directement le virus, suivant les méthodes usitées pour les bactéries, dans les frottis d'angine, dans le sang et dans le liquide articulaire.

1° *Frottis d'angine*

Sur nos 12 malades nous avons observé 7 cas d'angine érythémateuse qui ont précédé nettement la localisation articulaire.

Technique. — Avec un tampon de ouate hydrophile aseptique porté sur une sonde cannelée, nous avons frotté la surface de l'amygdale enflammée. La partie ainsi infectée du tampon a été étalée directement sur des lames de verre. Après fixation de ces frottis à la chaleur ou à l'alcool-éther, nous les avons colorés à la thionine, aux bleus, au violet de gentiane, au Gram et au Giemsa.

Les examens de nos préparations nous ont toujours montré une flore bactérienne abondante et variée : leptothrix, staphy-

locoques, diverses variétés de streptocoques, grandes formes bacillaires, quelques rares bacilles fusiformes et parfois à côté de formes diplococciques du staphylocoque, un diplocoque fin prenant le Gram. Dans un cas, nous avons noté en abondance un tétragène qui fut très virulent pour le cobaye.

Les préparations colorées par le liquide de Giemsa, ne nous ont permis de rien déceler de particulier.

2° *Examen du sang*

Technique. — Etalement rapide sur lames en couche mince, dessication immédiate par agitation à l'air, fixation par l'alcool-éther. Coloration par le bleu de méthylène, la thionine, le Giemsa.

L'examen du sang, prélevé suivant la technique indiquée page 47, a été pratiqué chez tous nos malades.

Nos examens répétés sont demeurés complètement négatifs.

3° *Liquide articulaire*

Suivant la technique indiquée page 47, nous avons prélevé du liquide articulaire chez sept de nos malades, et dans tous les cas nous avons procédé à un examen immédiat sans coloration, et à une recherche du virus après fixation et coloration sur lames. Nous nous sommes servi du liquide tel qu'il provenait de l'articulation et dans deux cas nous avons examiné en même temps le culot de centrifugation.

a) *Examen extemporané sans coloration.* — Une goutte de liquide placée sur une lamelle est examinée sans coloration ou après coloration par mélange avec du bleu de méthylène. Les résultats ont été constamment négatifs dans les sept cas ; même au plus fort grossissement nous n'avons pu observer de formes microbiennes mobiles sous le champ du microscope.

b) *Examen après fixation sur lames et coloration :*

Technique. — Etalement du liquide articulaire (le plus près possible du moment du prélèvement), en couches minces sur lames. Coloration par la thionine, le bleu de méthylène, le Gram, le Giemsa.

Dans les sept cas et malgré une recherche attentive sur de nombreuses préparations, *résultat complètement négatif*, tant pour le liquide que pour le culot de centrifugation.

c) *Fixation par le procédé de la goutte : coagulation dans le sublimé acétique (liquide de Roule).*

Technique. — Les liquides renfermant beaucoup d'albumine sont rapidement coagulés par le sublimé acétique dans lequel ils se prennent sous forme de grosses gouttes.

Cette propriété a été appliquée par M. le professeur Bosc à l'étude du virus claveleux renfermé dans le liquide visqueux obtenu par raclage ou par expression des lésions claveleuses et aussi des liquides obtenus par râclage des lésions des infections à protozoaires. En appliquant à ces exsudats coagulés dans le Roule la même technique d'inclusion dans la paraffine et de coloration qu'aux tissus ou aux membranes ordinaires, on peut obtenir des coupes extrêmement minces et très facilement colorables ; celles-ci permettent à la fois la recherche du virus aussi facile que dans un étalement sur lames, et l'étude de la réaction histologique précise ainsi que la localisation de ce virus.

On verse un cent. cube de liquide articulaire des rhumatisants sur une lame stérilisée un peu large (lame de bistouri par exemple) à plat, puis on l'incline progressivement de façon à amasser à sa pointe une très grosse goutte qu'on laisse tomber dans le fixateur.

Ce procédé a été appliqué au liquide articulaire immédiatement après son prélèvement, mais nous avons également fixé, inclus et débité en coupes minces, le coagulum fibrineux produit dans ce liquide par refroidissement.

Les coupes très fines obtenues ont été colorées par la thionine, les bleus, le Gram, le Giemsa et le Ziehl. Les examens les plus attentifs et répétés sur de nombreuses préparations sont encore restés constamment *négatifs*.

B. Cultures

Nous avons vu dans notre exposé des recherches antérieures que la spécificité pour le rhumatisme articulaire aigu était encore attribuée pour les uns à un microbe aérobie, pour les autres à un anaérobie strict. Il était donc indispensable de ne pas limiter nos investigations aux aérobies, mais d'employer les méthodes les plus propres à mettre en évidence les bactéries anaérobies et en particulier celles déjà décrites par les auteurs. Nous nous sommes servi pour nos ensemencements du liquide articulaire, du sang et du frottis d'angine. Le liquide articulaire et le sang avaient été obtenus suivant la méthode de prélèvement indiquée page 47.

a) MILIEUX AÉROBIES

Tous nos malades ont participé aux ensemencements en milieux aérobies. Ces ensemencements ont été faits avec :

1° le *sang*, dans 8 cas (obs. I, VI, VII, VIII, IX, X, XI et XII ;)

2° le *liquide articulaire*, dans 7 cas (obs. II, III, IV, V, VI, XI et XII ;)

3° l'*exsudat angineux*, dans 2 cas (obs. III et VIII.)

Chez trois de nos malades (obs. VI, XI et XII) nous avons ensemencé le liquide sanguin et le liquide articulaire ; chez les autres, l'ensemencement a été fait, tantôt avec le liquide articulaire, tantôt avec le sang. Ces ensemencements ont été pratiqués immédiatement après le prélèvement et avec une quantité de liquide (pour le liquide articulaire et le sang) variant de 1/2 à 2 cmc. Le frottis d'angine a été délayé dans quelques centimètres cubes d'eau stérilisée et largement ensemencé.

Les *milieux employés* ont été : l'agar peptoné ordinaire, le sérum de cheval solidifié, le bouillon de viande et le lait.

1° *Culture de sang.* — Elle a été complètement *négative* dans 7 cas sur 8 pour tous les milieux.

Pour le malade de l'observation VII, l'ensemencement du sang a été négatif pour les tubes de lait, agar et sérum, mais dans un seul tube de bouillon, il s'est produit une culture que l'examen direct sur lames et les réensemencements sur agar ont montré se rapporter à du staphylocoque blanc à l'état de pureté.

Culture n° 1. — Le 14 février 1913, on retire 10 cmc de sang de la veine du pli du coude du malade de l'observation VII. Ensemencement immédiatement après la ponction, avec 1 cmc de sang, sur gélose, sérum solidifié, bouillon ordinaire et lait. Les tubes sont placés à l'étuve à 37° C.

15 février. Tous les tubes de gélose, de sérum et de lait ont leur apparence normale et sont *stériles*. Seul un tube de bouillon présente un léger trouble.

16 février. Tous les milieux de culture demeurent stériles sauf le tube de bouillon dont le trouble a augmenté et qui présente un dépôt : on ensemence sur agar. L'examen direct montre l'existence de staphylocoques.

18 février. Colonies de staphylococcus albus sur l'agar. L'examen microscopique confirme ce diagnostic.

20 février. Tous les autres tubes continuent à rester stériles.

Le fait que seul le sang d'un malade ait cultivé, que la culture de ce même sang ait été négative pour tous les milieux ensemencés, sauf pour un tube unique, et enfin qu'il s'agisse d'un microbe banal comme le staphylocoque blanc, montre suffisamment qu'on a eu affaire à une contamination pendant l'ensemencement.

On peut donc dire que nos cultures de sang ont été négatives pour nos 8 malades au point de vue de l'existence d'un microbe spécifique.

2° *Culture du liquide articulaire.* — Nous avons ensemencé le liquide articulaire de 7 malades. Nous avons ensemencé, avec 1/2 à 2 cmc. de sérosité, des tubes de milieux liquides ou solides (bouillon, lait, agar et sérum solidifié) conservés à l'étuve à 37° C.

Dans les 7 cas et pour tous les milieux sans exception, *les résultats ont été négatifs.*

3° *Culture d'exsudat d'angine.* — Nous avons ensemencé sur milieux solides et liquides de l'exsudat d'angine recueilli par frottis et dilué dans de l'eau stérilisée. Nos ensemencements n'ont été faits que pour deux de nos malades (Obs. III et VIII). Le développement rapide de nombreuses colonies sur tous nos milieux et la difficulté de déterminer le rôle possible de microbes si divers nous ont fait renoncer pour le moment à une enquête étendue.

L'exsudat angineux du malade de l'observation III nous a donné des cultures rapides et très abondantes dans lesquelles a prédominé un tétragène qui s'est montré très virulent pour les animaux.

b) MILIEUX ANAÉROBIES

Nous avons ensemencé le *sang* et le *liquide articulaire* de nos malades en pleine période d'état de leur rhumatisme articulaire aigu..

Le *sang* a été ensemencé dans huit cas (Obs. I, VI, VII, VIII, IX, X, XI et XII), la *sérosité articulaire* dans sept cas (Obs. II, III, IV, V, VI, XI et XII) ; on a ensemencé le *sang* et la *sérosité articulaire* d'un même malade dans trois cas (Obs. VI, XI, XII).

Le prélèvement avait été fait d'une manière rigoureusement aseptique suivant la technique indiquée page 17 et l'ensemen-

cement pratiqué immédiatement après le prélèvement, de façon à éviter toute critique se rapportant à la possibilité d'une fragilité extrême du virus.

Les *milieux* employés ont été des milieux strictement anaérobies.

1° *Bouillon en tube cacheté lanoline*: bouillon ordinaire en tube, surmonté d'une bague de lanoline de 5 millimètres, passé à l'autoclave pendant 20 minutes à la température de 120°.

2° *Bouillon en tube cacheté lanoline + testicule.* — Dans un tube de bouillon ordinaire stérile, on introduit, immédiatement après l'ablation conduite comme une opération chirurgicale, la moitié d'un testicule de cobaye. On ajoute avec une pipette, préalablement passée au four Pasteur, une bague de 5 m./m. de lanoline stérilisée à l'autoclave à 120°.

Un tube témoin est toujours joint au tube ensemencé.

3° *Lait en ballon cacheté lanoline.* — Nous avons laissé de côté les tubes de lait cacheté qui, d'après Rosenthal, étaient insuffisants pour la culture primitive du Bacille d'Achalme, et nous nous sommes servi exclusivement pour le milieu lacté du ballon cacheté lanoline de 250 cmc., suivant la méthode même de Rosenthal (nous avons déjà décrit cette technique page 25)

Toutefois elle a été modifiée par nous, en ce qui concerne la stérilisation. Rosenthal recommande de faire stériliser à l'autoclave le ballon renfermant le lait écrémé surmonté de la bague de lanoline. Si on suit exactement cette technique, le lait pendant son séjour à l'autoclave, chasse la lanoline hors du goulot, de telle sorte que le milieu devient inutilisable pour une culture anaérobie. Nous avons procédé de la façon suivante : on stérilise à l'autoclave à 120° C., pendant 20 minutes, séparément, les ballons de lait écrémé fermés à l'ouate, et des tubes à essais remplis à moitié de lanoline. Avant refroidissement et dès l'ouverture de l'autoclave, on verse sur le lait arrivant à la partie inférieure du goulot de chaque ballon et à

l'aide d'une pipette stérilisée, une quantité de lanoline suffisante pour former une bague de 5 m./m. Les ballons ainsi préparés sont ensuite portés à l'autoclave à 100° C. pendant 20 minutes.

La certitude de la stérilisation est donnée par un séjour des ballons à l'étuve à 37-38° pendant 48 heures.

Tous ces divers milieux une fois ensemencés ont été portés à l'étuve à 37°-38° C. et observés là quotidiennement pendant plusieurs mois.

1° *Hémobiocultures.*

Comme nous l'avons indiqué, nous avons ensemencé le sang de huit de nos malades (obs. I, VI, VII, VIII, IX, X, XI et XII) toujours en pleine période fébrile de la maladie, avec gonflement articulaire et avant toute prise de médicament (aspirine ou salicylate).

Nous avons pu réunir ces conditions particulièrement favorables en raison de l'envoi immédiat à l'hôpital de nos malades qui étaient à peu près tous des militaires (10 sur 12). Le prélèvement a été fait le deuxième ou troisième jour de la maladie déclarée, c'est-à-dire en période d'acmé de la maladie. Le sang a été ensemencé largement dans les divers milieux 1/2 cmc. pour les tubes, et, pour les ballons de lait cacheté, environ 1 cmc. 1/2, suivant les conseils donnés par G. Rosenthal.

Nous étions donc placé dans les meilleures conditions pour obtenir la culture d'un microbe à vie anaérobie, s'il existait une bacillémie véritable.

1° *Culture en tubes bouillon cachetés lanoline.* — Le résultat a été complètement négatif dans les huit cas. Le bouillon

examiné au jour et à la lumière est demeuré parfaitement clair sans le moindre trouble de la masse après agitation.

L'examen microscopique après colorations diverses (thionine, bleu de méthylène, Gram, Giemsa) est resté également négatif.

2° *Cultures ballons lait cachetés lanoline.* — Les résultats ont encore été constamment négatifs pour les huit cas. Les ballons de lait sont demeurés tels qu'ils étaient avant l'ensemencement, sans coagulation du lait, sans aucun dégagement de gaz et sans odeur. Ils étaient tels encore après deux mois de séjour à l'étuve à 37°-38° C.

L'examen microscopique fait très fréquemment sur de nombreuses préparations (thionine, Gram, Giemsa) ne nous a jamais permis de découvrir une forme organisée vivante quelconque.

2° — *Arthrobiocultures*

Nous avons ensemencé le liquide articulaire de 7 de nos malades (obs. II, III, IV, V, VI, XI et XII). L'ensemencement direct a été fait dans tous les cas en tubes de bouillon cachetés lanoline, dans quatre cas en ballons lait cachetés lanoline et dans un cas en tube bouillon + testicule cacheté lanoline.

1° *Culture en ballons lait cachetés lanoline.* — Ces ballons ont été ensemencés avec le liquide articulaire immédiatement après la ponction et très largement (2 à 4 cmc.) en suivant la même technique que pour l'hémobioculture. Ils ont été portés aussitôt à l'étuve à 37°-38° C. et nous les y avons conservés pendant 2 et 3 mois, en les soumettant à des examens fréquents. *Les résultats sont demeurés complètement négatifs pour tous les ensemencements.*

Le lait est resté tel qu'il était avant l'ensemencement, c'est-à-dire sans coagulation, sans développement de gaz, sans aucune modification, ou de l'aspect, ou de la couleur, ou de l'odeur.

Les examens microscopiques fréquents, après fixation sur lames et colorations diverses, n'ont jamais permis de constater de micro-organisme dans aucun des tubes ensemencés.

2° *Culture en tubes bouillon cachetés lanoline.* — Nous avons ensemencé dans ce milieu la sérosité articulaire de nos 7 malades plus ou moins abondamment, de 1/2 à 1 et 2 cmc. par tube de bouillon.

Tous les tubes ensemencés sont restés stériles, sauf deux provenant d'un ensemencement avec la sérosité articulaire du malade n° II.

a) Dans 6 cas sur 7, le résultat de l'ensemencement a été *négatif.* Le bouillon est resté limpide sans formation de nuage ou de voile dans sa masse par agitation, et sans aucun dépôt. La bague de lanoline est toujours demeurée intacte.

L'examen microscopique n'a permis de déceler, à aucun moment, quelle que soit la coloration employée après fixation sur lames, aucune trace de micro-organisme.

b) Dans un seul cas (obs. II), le liquide articulaire a donné, dans deux tubes ensemencés, *un trouble extrêmement fin et uniforme* du bouillon ne fournissant par agitation, qu'une vague impression de fin nuage sans aucun dépôt apparent, sans aucune modification de la bague de lanoline (pas de production de gaz) et sans odeur. Il est à remarquer que les ensemencements du liquide articulaire de ce même malade n'avaient donné *aucune culture dans les divers milieux aérobies* ensemencés au même moment.

L'examen *microscopique* après fixation sur lames par l'alcool-éther ou la chaleur, et après coloration par la thionine, le

Gram ou le Giemsa, ne nous a permis de constater *aucun micro-organisme*.

Des *réensemencements* rapides de ces tubes en d'autres tubes de bouillon ordinaire aérobie, de bouillon cacheté lanoline et en ballon de lait cacheté lanoline *n'ont rien donné* : ces milieux n'ont présenté aucune modification et sont restés complètement stériles.

Culture n° 2. — Le 11 décembre 1912 deux tubes de bouillon cachetés lanoline (n°s 1 et 2) sont ensemencés immédiatement après la ponction avec 1 cc. du liquide articulaire du malade de l'Observation II. Mise à l'étuve à 37-38° C.

Le 12 décembre. Rien d'apparent.

Le 13 décembre. On observe un trouble très léger du bouillon uniformément réparti, sans aucun dépôt. Par agitation légère du liquide, on note un nuage extrêmement fin, à peine visible.

Examen microscopique. Etalement sur lames en couches d'épaisseur variable, dessication à l'air, fixation par l'alcool-éther ou la chaleur ; après coloration par la thionine, le Gram, le Giemsa, la fuchsine phéniquée et les divers procédés employés pour la coloration des cils. L'examen attentif aux plus forts grossissements ne donne rien.

Le 15 décembre. Le trouble est un peu augmenté : il est toujours extrêmement fin, également réparti sans dépôt ni dans le fond du tube ni sur les parois.

Réensemencements en plusieurs tubes bouillon ordinaire, bouillon cacheté lanoline et en ballon lait cacheté.

Inoculation à des cobayes et lapins (Expériences XXVII et XXVIII).

Le 16 décembre et les jours suivants jusqu'au 15 avril : les inoculations n'ont donné aucun résultat. Les tubes primitifs (1 et 2) conservent le même aspect.

Le 15 avril. L'examen microscopique des cultures troubles après ou avant centrifugation demeure toujours négatif, aucun dépôt ne s'est formé au fond du tube.

Réensemencements

a) *Tubes de bouillon ordinaires* (nos 3 et 4) *et de bouillon cachetés lanoline* (nos 5 et 6).

Le 15 décembre, ensemencement de 2 tubes de bouillon ordinaires (nos 3 et 4) et deux tubes de bouillon cachetés lanoline (nos 5 et 6) avec 1 cmc. de la culture des tubes de bouillon lanoline (1 et 2). Etuve à 37° C.

Le 16 décembre. Aucune modification.

Le 17 décembre et les jours suivants. Rien n'a changé. Le bouillon est parfaitement limpide sans aucun dépôt.

Le 2 avril. Le milieu est resté tel qu'il était avant l'ensemencement.

Le 15 avril. *Idem.* L'examen microscopique ne donne rien.

b) *Ballon lait cacheté lanoline.*

Le 15 décembre, ensemencement du ballon lait lanoline (n° 1) avec 1 cmc du tube bouillon lanoline (n° 1). Etuve à 37° C.

Le 16 décembre. Le lait est tel qu'avant l'ensemencement, sans coagulation ni changement de couleur et la bague de lanoline est à sa place.

Le 17 décembre et les jours suivants. Même état du lait.

L'examen microscopique ne donne rien.

Les examens faits régulièrement jusqu'au 15 avril ont donné des résultats complètement négatifs.

3° *Culture en tube bouillon + testicule cacheté lanoline.* — Nous n'avons qu'un seul ensemencement dans ce milieu. Il a été fait avec le liquide articulaire du malade de l'observation V, et suivant la technique indiquée page 55.

Cet ensemencement a donné dès le lendemain un *trouble homogène du bouillon extrêmement fin*, qui n'était perceptible que lorsqu'on le comparait à la lumière, avec un bouillon non ensemencé parfaitement clair. Par agitation on obtenait un très fin nuage. Le tube témoin était demeuré transparent dans toute son étendue.

Il semblait donc qu'il y eut une culture évidente, et, cependant, l'examen direct sans coloration et l'examen du milieu desséché sur lames et coloré par tous les procédés : thionine, bleus, Gram, Giemsa, encre de fuchsine, est demeuré totalement négatif.

De même des réensemencements en bouillon ordinaires et en ballon de lait cachetés n'ont rien donné : ces milieux sont demeurés intacts.

Culture n° 3. — Le 4 janvier 1913. Ensemencement dans un tube de bouillon plus testicule cacheté lanoline (voir technique page 55) immédiatement après le prélèvement, de 1 cmc. de liquide articulaire du malade de l'observation V (tube n° 1). Mise à l'étuve à 37-38° c, avec tube témoin (tube n° 2).

Le 5 janvier. On constate un trouble général du bouillon, extrêmement léger, qui s'aperçoit nettement cependant par comparaison avec le tube témoin resté limpide.

Le 6 janvier. Légère augmentation du trouble avec formation d'un dépôt peu abondant et nuageux autour du fragment de testicule.

Examen microscopique direct du bouillon sans dessication ni coloration : on ne constate aucun élément microbien figuré.

Examen du bouillon après dessication et coloration (bleu, Gram, Giemsa, coloration des cils), aucun résultat.

Le 11 janvier. Même état de la culture. *Réensemencement* en ballon de lait cacheté lanoline.

Le 12 janvier et les jours suivants. Le bouillon + testicule est demeuré sans changement : trouble extrêmement fin, sans dépôt sur les parois, léger nuage autour du fragment testiculaire.

Le 15 avril 1913. Même état macroscopique et microscopique.

Réensemencement

Le 11 janvier, ensemencement d'un ballon de lait cacheté lanoline (n° 2) avec 1 cmc du bouillon + testicule cacheté lanoline (n° 1). Etuve à 37-38° C.

Le 12 janvier. Aucune modification du ballon.

Le 15 janvier. *Idem.* Le lait conserve le même aspect qu'au moment de l'ensemencement, sans coagulation, sans modification de la couleur, sans odeur et sans dégagement de gaz. (La bague de lanoline est intacte et en contact direct avec le lait).

Examen microscopique. — Après étalement sur lames, dessication et coloration variées, on ne constate aucun microorganisme.

Le lait demeure stérile.

Le 18 janvier et les jours suivants. Le ballon de lait demeure sans aucune modification, c'est-à-dire complètement stérile.

Le 15 avril 1913. Même état macroscopique. Au microscope, par les divers colorants usités, on ne trouve pas de microorganisme.

CONCLUSIONS

Les ensemencements du sang prélevés sur nos 8 malades (hémobioculture) sont demeurés complètement *stériles* dans tous les cas. Les ensemencements faits avec le liquide articulaire de 7 malades sont également demeurés *stériles*.

Dans 2 cas (ensemencement dans bouillon lanoline et dans bouillon + testicule lanoline), nous avons obtenu un trouble certain quoique très léger et généralisé à tout le liquide, avec réensemencement négatif et impossibilité de découvrir, malgré nos examens répétés et tous nos soins, aucun agent organisé, même aux plus forts grossissements.

On peut donc dire — sous les réserves que nous aurons à formuler plus loin au sujet de ces deux ensemencements avec pseudo-cultures — *que tous les ensemencements faits en milieux anaérobies stricts* (tubes bouillon cachetés et ballons de lait cachetés en particulier) *avec le sang des malades* (hémobioculture) *ou avec leur liquide articulaire* (arthroculture) *sont restés négatifs*.

CHAPITRE II

INOCULATION AUX ANIMAUX

Technique. — Les inoculations ont été faites avec les précautions d'asepsie les plus rigoureuses, c'est-à-dire comme une véritable opération chirurgicale.

a) *Instruments.* — Les ciseaux, les seringues, les aiguilles de platine, ont été stérilisés à l'autoclave à 115° ou bouillis 20 minutes dans une solution boratée ; de plus les aiguilles en platine ont toujours été rougies à la flamme à l'alcool, immédiatement avant leur utilisation.

Les inoculations à l'animal ayant été faites immédiatement après le prélèvement du liquide chez le malade, la seringue même qui avait servi à faire le prélèvement a servi aussitôt à faire l'injection, de façon à éviter toute coagulation et toute autre modification de la substance à injecter.

b) *Animaux.* — 1° Pour les *inoculations dans la plèvre, le péritoine, l'œil et le testicule...*, etc., la peau était d'abord savonnée, puis rasée de très près, de façon à faire l'ablation de presque toute l'épaisseur de la couche épidermique, et enfin badigeonnée à la teinture d'iode pure, à deux reprises.

Dans les inoculations *pleurales* et *péritonéales*, on piquait directement à travers la peau jusque dans la séreuse et on injectait 2 à 4cmc. de liquide.

Dans les inoculations *testiculaires*, après piqûre de la peau, fortement tendue sur le testicule pris entre le pouce et l'index, nous faisions une piqûre directe jusqu'au centre du testicule et nous poussions une injection de 1/4 à 3/4 de cent. cube qui distendait assez fortement l'organe.

Les inoculations *intraoculaires* ont été faites dans la chambre antérieure de l'œil : fixation du globe oculaire par une pince stérilisée ; traction de l'œil fortement en bas et en dedans ; pénétration de l'aiguille en biseau à travers la sclérotique, un peu en arrière du limbe cornéen et jusque dans la chambre antérieure ; injection de 1 goutte à 1/5 de centim. cube.

2° Pour *les inoculations de frottis d'amygdale à la vulve* des cobayes, nous avons promené la face du tampon de ouate, imbibé de frottis amygdalien sur la partie de la muqueuse vulvaire, préalablement scarifiée (scarifications très superficielles).

A) — Inoculation de liquide articulaire

Nous avons inoculé le liquide articulaire de 5 de nos malades (obs. II, III, IV, V, et XI).

Ces inoculations ont été faites au cobaye, au lapin et au singe, dans la plèvre, le péritoine, l'œil et le testicule.

1° Inoculation au cobaye

Elles ont été faites dans la plèvre, le péritoine, le testicule et l'œil avec le liquide articulaire *de 3 malades* (obs. II, III, IV).

a) *Inoculations intra-pleurales.* — Injection dans la plèvre à des cobayes adultes et jeunes de 1 à 3 cmc. du liquide articulaire.

Les 3 animaux sont morts, l'un en 11 jours (cobaye A), le second en 30 jours (cobaye G), le troisième en 10 jours (cobaye K).

Ces cobayes suivis très exactement *n'ont jamais présenté aucun trouble* à partir du moment de l'inoculation : la température prise *tous les jours* est demeurée normale et les animaux ont conservé toutes les apparences de la bonne santé (vivacité, appétit, absence d'amaigrissement). Ils sont *morts brusquement*

du 10e au 30e jour, et l'*autopsie* n'a permis de constater aucune lésion. Il n'y avait aucun épanchement dans la plèvre (tout le liquide injecté avait été résorbé), ni dépoli de la séreuse ou dépôt de fibrine ; le péricarde et les séreuses articulaires étaient normaux ; les organes, en particulier le foie, la rate et le poumon, étaient d'apparence saine, à l'œil nu. Chez tous ces animaux, il existait un *caillot volumineux* dans le ventricule droit et un très léger épanchement clair ou un peu sanguinolent dans le péritoine (quelques gouttes). *Aucune trace de lésion tuberculeuse.*

On n'a pas fait de *réinoculation* des organes de ces animaux : ils étaient morts dans la nuit et les réinoculations n'auraient pu que provoquer des septicémies par infections secondaires propres à fausser tous les résultats.

L'examen *bactériologique* du sang du cœur et du liquide péritonéal de ces animaux morts, après fixation et coloration sur lames par la thionine, les bleus, le Gram et le Giemsa, a été totalement négatif au point de vue de la présence d'un organisme figuré quelconque.

L'examen *sur coupes*, du liquide articulaire et des organes, après fixation dans le sublimé acétique et coloration par la thionine, le bleu de méthylène, le Gram et le Giemsa, a été également *totalement négatif.*

L'examen *histologique* de coupes provenant des divers organes montre l'absence de lésions phlegmasiques banales en particulier de polynucléose.

En somme, les cobayes inoculés dans la plèvre avec du liquide articulaire sont morts dans l'espace de 10 à 30 jours, brusquement, sans avoir présenté aucun symptôme anormal et l'examen bactériologique pas plus que l'examen anatomo-pathologique macroscopique et microscopique, sont impuissants à l'expliquer. Cette mort brutale et la présence de caillots volumineux dans le cœur, pourraient laisser penser à une mort

par coagulation sanguine, mais toujours indépendante de la présence d'un agent pathogène dans le liquide injecté.

Expérience I (Cobaye A)

Le 11 décembre 1912, suivant la technique indiquée, injection dans la plèvre droite du cobaye A, de 1 cmc. 1/2 de liquide articulaire du malade II, immédiatement après le prélèvement.

Le 12 décembre, cobaye normal, température 37°8.

Le 13 décembre, cobaye normal, température 38°5.

Le 14 décembre, *idem*, température 37°7.

Du 15 décembre au 19 décembre, l'animal demeure normal avec une température qui oscille entre 37·8 et 38·2. Il a conservé sa vivacité et son appétit et ne présente aucun symptôme anormal, en particulier aucun phénomène thoracique ou articulaire.

Le 20 décembre, le cobaye est trouvé mort alors que la veille il était dans un excellent état de santé.

Autopsie. — Rien extérieurement ; articulations d'aspect normal. A l'ouverture de la cage thoracique, la cavité pleurale ne renferme pas de liquide et la séreuse a son aspect ordinaire. Le poumon est légèrement congestionné. Le péricarde ne renferme aucun épanchement, il est sain. Le cœur n'a rien d'anormal sauf que le ventricule droit est rempli par un caillot volumineux et résistant ; endocarde sain. Dans la cavité péritonéale d'aspect tout à fait normal, existe 1 cmc. environ de liquide légèrement sanguinolent. Le foie, la rate et les reins sont normaux. Vessie remplie par une urine claire. Le cerveau est sain, les articulations ne contiennent pas de liquide, le système ganglionnaire est normal. Aucune trace de lésion tuberculeuse.

A *l'examen histologique* des organes : cœur, poumon, foie et rate, on ne constate aucune inflammation polynucléaire banale, mais une prolifération conjonctive jeune, surtout périvasculaire. Absence de microorganismes.

Examen du liquide péritonéal. — Après fixation sur lames (alcool-éther ou chaleur) et colorations par la thionine, les bleus, le Gram et le Giemsa : on trouve au milieu de cellules endothéliales de rares diplocoques très fins qui proviennent d'une infection intestinale, agonique très probablement.

Examen du sang pris dans le cœur après étalement sur lames et colorations comme pour l'examen du liquide péritonéal : *négatif* au point de vue de l'existence d'un agent pathogène figuré.

Expérience II (Cobaye G)

Le 22 décembre 1912, injection de 2 cent. c. de liquide articulaire du malade III, suivant la technique habituelle, dans la plèvre droite du cobaye G.

Le 23 décembre. Rien de particulier. Température 38°1.

Le 24 — — — 38°3.

Le 25 — — — 38°.

Du 26 décembre au 21 janvier 1913, le cobaye est normal. Sa température varie entre 38 et 38°8. Il est vif, mange bien et on ne trouve rien d'anormal, ni au thorax ni aux articulations. Son poil est brillant et il n'a pas maigri.

Le 22 janvier. On le trouve mort sans que rien n'ait pu faire prévoir sa fin.

Autopsie. — L'extérieur est normal. Dans la cage thoracique, pas de liquide pleural. Le poumon est congestionné au niveau des bases. Pas d'épanchement péricardique. La séreuse est saine. Le cœur, normal, présente un gros caillot dans son ventricule droit. Pas d'endocardite. Le péritoine est sain, mais on trouve dans sa cavité quelques gouttes de liquide légèrement sanguinolent. Le foie, la rate et les reins sont normaux. La vessie est remplie d'urine claire. Le cerveau est sain. Pas de ganglions.

Pas de trace de tuberculose viscérale.

A l'*examen histologique* des organes, absence de lésion phlegmasique banale à polynucléaires ; absence de microorganismes.

L'*examen du sang* du cœur (après étalement sur lames et colorations habituelles) ne donne aucun résultat au point de vue de la recherche d'un microorganisme.

Expérience III (Cobaye K)

Le 24 décembre 1912, suivant la technique indiquée, injection dans la plèvre droite de 2 cent. c. de liquide articulaire du malade IV.

Le 25 décembre. Cobaye normal. Température 37°6.

Le 26 — — — 37°9.

Du 27 décembre au 2 janvier 1913, on ne trouve rien de particulier. La température oscille entre 38° et 39°. Le cobaye a conservé son appétit et sa vivacité. Ses articulations ne présentent rien d'anormal. Il n'a pas maigri et paraît en excellente santé.

Le 3 janvier. On le trouve mort le matin.

Autopsie. — Rien extérieurement. La plèvre est saine, sans liquide. Le poumon est légèrement congestionné. Pas de péricardite ni d'endocardite. Le ventricule droit est rempli par un gros caillot. Les organes abdominaux (foie, rate, reins) sont normaux. Le péritoine contient une petite quantité de liquide sanguinolent. Pas d'adénopathies.

Aucune trace de lésions tuberculeuses.

Examen histologique. — Pas de lésions phlegmasiques ordinaires ; absence de microorganismes.

Le liquide péritonéal, étalé sur lames, fixé par l'alcool-éther et coloré au bleu de méthylène et au Giemsa montre des cellules endothéliales et quelques très fins diplocoques, vraisemblablement par infection agonique d'origine intestinale.

Le sang du cœur examiné de la même façon ne présente rien de particulier.

B) *Inoculations intrapéritonéales.* — Injection dans le péritoine à deux cobayes de 2 à 3 cmc. de liquide articulaire des malades III et IV.

Un des cobayes (cobaye F) n'a rien présenté. Le second (cobaye L) est mort 16 jours après l'inoculation.

Le premier est sacrifié après 35 jours.

A l'autopsie, les séreuses ne présentent aucune trace de lésions et il n'y a pas de tuberculose. Les organes sont parfaitement sains à l'œil nu, et à l'examen histologique ils ne présentent aucune des lésions phlegmasiques des infections aiguës.

Le sang de ce cobaye, ensemencé en ballon de lait lanoline, au moment de le sacrifier, n'a donné aucune culture.

Le 2e cobaye est mort au 16e jour, sans avoir présenté aucun symptôme de maladie. (Temp. normale, appétit, pas d'amaigrissement). *A l'autopsie*, organes normaux, séreuses pleurales et articulaires normales. Dans le péritoine, nous avons trouvé environ 1 cmc. de liquide limpide ; mais il est à remarquer que ce léger exsudat n'a aucune signification, le cobaye étant mort brusquement pendant la nuit, comme les cobayes injectés dans la plèvre (exsudat *post mortem*). L'ensemencement du sang du cœur n'a donné aucun résultat. L'examen du liquide péritonéal fait ainsi 8 à 10 heures après la mort, ne nous a montré, après coloration, que des cellules endothéliales nombreuses, avec très peu de polynucléaires ; nous avons trouvé quelques cocci et bâtonnets, mais qui, en raison de l'absence de réaction polynucléaire et de l'état stérile du sang, sont certainement dus à un passage rapide, *post mortem*, des bactéries de l'intestin dans le péritoine.

En somme, sur deux cobayes, l'un demeure complètement indemne et l'autre meurt brusquement, au 16e jour, sans avoir présenté de troubles morbides et sans que la culture du sang ou l'examen des organes puisse laisser penser à l'existence, dans le liquide articulaire injecté, d'une bactérie pathogène.

Expérience IV (Cobaye F)

Le 22 décembre 1912, suivant la technique indiquée, injection dans le péritoine de 2 cmc. de liquide articulaire du malade III, immédiatement après le prélèvement.

Le 23 décembre. Température 38°5. Le cobaye est normal.

Le 24 — — 38°7 —

Le 25 — — 38° —

Du 26 décembre au 20 janvier 1913, tout est demeuré normal. La température a oscillé entre 38°2 et 38°7. La vivacité et l'appétit sont

conservés. On ne trouve aucun phénomène thoracique ou articulaire. Pas d'amaigrissement.

Le 21 janvier, on le sacrifie dans un état parfait de santé.

Autopsie. — Rien de particulier extérieurement. La plèvre est saine. Pas de liquide pleurétique. Les poumons sont sains. Le péricarde et l'endocarde sont normaux. Rien dans le cœur. Le foie, la rate et les reins sont normaux. Pas de liquide dans le péritoine qui ne présente aucune lésion. La vessie est vide. Rien au cerveau. Les articulations ne contiennent pas de liquide. Pas de ganglions. Aucune trace de tuberculose.

Ensemencement du sang (recueilli aseptiquement dans la cavité cardiaque) dans un ballon de lait cacheté lanoline. Résultats macroscopique et microscopique négatifs.

Examen histologique. — Les organes (cœur, poumons, foie, rate) sont sains.

Expérience V (Cobaye L)

Le 24 décembre 1912, injection dans le péritoine, suivant la technique indiquée de 2 cmc. 1/2 de liquide articulaire du malade IV, immédiatement après le prélèvement.

Le 25 décembre. Rien de particulier. Température 37°8.

Le 26 décembre. Rien de particulier. Température 38°2.

Du 27 décembre au 7 janvier, tout est normal.

La température a varié entre 38° et 38°4. Le cobaye est vif, mange bien, ne maigrit pas. Pas de trouble du côté des articulations.

Le 8 janvier, il meurt pendant la nuit sans avoir rien présenté d'anormal.

Autopsie. — L'extérieur est normal. La plèvre est saine, sans liquide. Poumons normaux. Rien au péricarde, ni à l'endocarde. Le foie, la rate et les reins ne présentent rien de particulier. On trouve dans le péritoine environ 1 cmc. de liquide limpide.

Les articulations sont saines. Pas de ganglions. Aucune trace de lésions tuberculeuses.

Examen histologique: — Le cœur, le foie, la rate et les poumons ne présentent aucune altération microscopique à signaler.

Le liquide péritonéal étalé sur lames, fixé par l'alcool-éther et coloré de diverses manières (bleu de méthylène, thionine, Giemsa)

contient de nombreuses cellules endothéliales sans aucun polynucléaire avec quelques bâtonnets et des cocci.

c) *Inoculations dans l'œil.* — Une goutte de liquide articulaire du malade H a été inoculée dans la chambre antérieure de l'œil droit du cobaye C.

Les jours qui suivent l'inoculation, la chambre antérieure de l'œil distendue ne présente rien de particulier ; vers le huitième jour, on constate une tache blanche centrale, puis l'œil devient complètement opaque. On ne note aucune modification de la santé générale (absence de température, bon appétit, aspect vigoureux). *Sacrifié au bout d'un mois*, on trouve à son autopsie des organes parfaitement normaux, sans trace de tuberculose. Les séreuses sont saines, l'œil présente un état atrophique de sa partie antérieure avec opacité de la cornée.

Une ponction faite au niveau de la chambre antérieure au moment où le louche s'est formé, a permis des examens directs et l'inoculation à un autre cobaye.

L'*examen direct* a montré l'existence d'une réaction polynucléaire et la présence de streptocoques et de staphylocoques à formes diplococciques très fines.

Reïnoculation. — Dans la chambre antérieure de l'œil droit du cobaye M, on injecte une goutte purulente retirée de l'œil du cobaye C. Un trouble purulent de l'œil s'est produit également mais plus rapide. De même que pour ce dernier cobaye, l'inoculation ne porte pas atteinte à l'état général et le cobaye sacrifié montre des séreuses et des organes normaux. L'examen du contenu purulent de l'œil prouve une polynucléose forte et des formes diplococciques.

En somme, l'inoculation du liquide articulaire dans l'œil du cobaye ne produit aucune réaction générale. Elle se limite à une infection de la chambre antérieure de l'œil provoquée par une association polymicrobienne.

Expérience VI (Cobaye C)

Le 11 décembre 1912, suivant la technique indiquée, on introduit, dans l'œil droit (chambre antérieure) du cobaye C, une goutte du liquide articulaire du malade H, immédiatement après le prélèvement.

Le 12 décembre, le cobaye est normal, température 37°5.

Le 13 décembre, le cobaye est normal, température 38°.

Le 14 décembre, le cobaye est normal, température 37°8.

Du 15 au 19, rien de particulier, la température oscille entre 37°7 et 38°4.

Le 19 décembre, l'œil droit présente une tache blanchâtre centrale qui s'étend et le 26 l'œil est devenu complètement opaque. Mais on ne remarque aucun signe d'infection générale, la température est toujours la même (38°) et l'appétit, la vivacité sont conservés. Pas d'amaigrissement.

Le 27, on retire quelques gouttes de liquide de cet œil.

Le 10 janvier 1913, l'état est resté tout à fait le même. On sacrifie le cobaye en bonne santé.

Autopsie. La plèvre est saine. Pas de liquide pleurétique, péricardique, péritonéal ou articulaire. L'endocarde est normal ainsi que le poumon, le foie, la rate, les reins et le cerveau. L'œil droit présente une atrophie marquée de la chambre antérieure avec opacité de la cornée. Pas de ganglions. Aucune trace de tuberculose.

Examen histologique. — On ne trouve aucune altération au foie, aux reins, aux poumons et au cœur. *Le liquide de l'œil*, examiné après étalement sur lames, fixation et coloration ordinaires, montre des streptocoques, des staphylocoques à formes diplococciques très fins s'accompagnant d'une polynucléose intense. On a injecté une goutte de ce liquide au cobaye M (œil droit).

Expérience VII (Cobaye M)

Le 27 décembre 1912, suivant la technique indiquée, on injecte, dans l'œil droit (chambre antérieure) du cobaye M, une goutte du liquide retiré de l'œil du cobaye C.

Le 28, l'œil est opaque, le cobaye est normal, température 38°.

Le 29, même état, on retire quelques gouttes de liquide, température 38°2.

Du 30 décembre au 30 janvier l'état reste excellent, la température varie entre 37°8 et 38°8. La vivacité et l'appétit restent normaux. Mais il y a eu disparition du globe oculaire par fonte complète.

Le 31 janvier, on sacrifie l'animal.

Autopsie. Tous les organes thoraciques et abdominaux ainsi que les séreuses (pleurale, péritonéale, péricardique et articulaire) sont sains. Le globe oculaire droit a disparu complètement. Aucune trace de tuberculose.

L'examen histologique dénote des organes normaux.

Le liquide oculaire retiré le 29 décembre montre après colorations diverses une réaction polynucléaire très intense avec staphylocoques, streptocoques et fins diplocoques.

d) *Inoculation dans le testicule.* — On a injecté le liquide articulaire de trois malades (obs. II, III et IV) dans le testicule de trois cobayes B, E et I.

Les trois animaux sont morts, deux le 8e et le 10e jour après l'inoculation, le 3e dès le 2e jour.

Les deux premiers (cobaye B et I) sont morts brusquement, pendant la nuit, après avoir présenté jusqu'au dernier moment un aspect de parfaite santé. L'autopsie n'a décélé aucune lésion des organes, en particulier des séreuses, et le testicule inoculé paraissait revenu complètement à la normale.

Le troisième (cobaye E), mort 48 heures après l'injection, paraît être mort *de choc* dû à une distension trop forte et rapide du testicule par l'injection : à l'autopsie nous avons constaté,

en effet, un gonflement du testicule avec ecchymoses, mais sans aucune suppuration et il n'existait aucune lésion des autres organes, et les séreuses (plèvre, endocarde, péritoine, articulations) étaient normales.

Il n'a pas été fait d'ensemencement du sang ou du testicule de ces animaux, mais l'examen des organes recueillis à l'autopsie n'a rien donné au point de vue bactériologique. L'examen du *testicule inoculé* montre une dilacération de quelques tubes mais sans réaction inflammatoire polynucléaire aiguë.

En somme, sur les trois cobayes inoculés dans le testicule, l'un est mort de choc et les deux autres ont présenté vers le 10e jour, en pleine santé apparente, une mort brusque que n'ont pu expliquer l'examen macroscopique ou microscopique des divers organes et en particulier du testicule.

Expérience VIII (Cobaye B)

Le 11 décembre 1912, suivant la technique indiquée, on introduit dans le testicule gauche du Cobaye B environ 1/4 de centimètre cube de liquide articulaire de malade II, immédiatement après le prélèvement.

Le 12. Température 37°7. Le cobaye est normal.

Le 13. Température 38°5. Id.

Du 14 au 18. La température oscille entre 37°8 et 38°. L'appétit, la vivacité sont conservés. Pas d'amaigrissement. Aucun trouble articulaire.

Le 19. Le cobaye meurt subitement, sans avoir présenté de modification de son état général.

Autopsie. Rien extérieurement. La plèvre et le péricarde sont sains. Le poumon est normal. Pas d'endocardite. On trouve un gros caillot qui distend le ventricule droit. Foie, rate, reins normaux. Rien aux articulations. Aucune trace de tuberculose.

Examen histologique. Au testicule, on trouve des lésions purement traumatiques ; le foie, le poumon et le cœur sont normaux.

Expérience IX (Cobaye E)

Le 22 décembre 1912, après les précautions habituelles, on injecte dans le testicule droit du cobaye E, 1|4 de centimètre cube de liquide articulaire du malade III, tout de suite après le prélèvement.

Le 23. Température 37°8. Le cobaye n'a pas l'air de s'apercevoir de son injection. Le testicule ne paraît pas modifié. Il n'y a ni perte d'appétit ni douleurs articulaires.

Le 24. Mort subite, sans aucun prodrome.

Autopsie. Rien extérieurement. Les séreuses (plèvre, péricarde, péritoine et articulations) sont saines. Le cœur, le foie, les reins et la rate sont normaux. Pas de lésion tuberculeuse. Le testicule droit est plus gros, plus dur que le gauche et présente des ecchymoses.

Examen histologique. Rien au cœur ni au foie, le testicule droit présente des désordres d'origine purement traumatique.

Expérience X (Cobaye I)

Le 24 décembre 1912, suivant la technique habituelle, injection dans le testicule droit du cobaye de 1|3 de cmc. de liquide articulaire du malade IV.

Le 25. Température 38°2. Le cobaye est en bonne santé.

Le 26. Température 38°. Id.

Du 27 décembre au 2 janvier. La température oscille entre 37°8 et 38°5. Le cobaye conserve appétit et vivacité. Pas de troubles articulaires ni d'amaigrissement.

Le 3 janvier. Mort subite.

Autopsie. Rien de particulier à l'extérieur. La plèvre, le péricarde et le péritoine sont sains. Rien aux articulations. Le poumon, le foie, les reins et le cœur sont normaux. Le testicule droit est semblable au gauche.

Examen histologique. Le cœur, le foie, la rate et les reins sont normaux. On ne trouve dans le testicule droit que des lésions traumatiques.

2° Inoculation au lapin

On a inoculé au lapin le liquide articulaire de trois malades (obs. II, III et IV) dans la plèvre, le testicule et la chambre antérieure de l'œil.

a) *Inoculation dans la plèvre.* — Le seul animal (lapin A) inoculé dans la plèvre droite avec 5 cmc. de liquide articulaire du malade II, n'est pas mort. Il a présenté un *amaigrissement* passager (3e au 12e jour), puis son état de santé est redevenu normal (bon appétit, vivacité ordinaire, absence de dyspnée, articulations saines), sa température prise quotidiennement oscille régulièrement entre 38°8 et 39°4. Un mois après, il est encore en parfaite santé. Sacrifié après 2 mois, il n'a rien présenté d'anormal à l'autopsie.

Expérience XI (Lapin A)

Le 11 décembre 1912, après les précautions habituelles, inoculation de 5 cmc de liquide articulaire du malade II dans la plèvre droite du lapin A, immédiatement après le prélèvement.

Le 12 décembre. Le lapin ne paraît pas s'apercevoir de son injection. Température 39°.

Le 13. Même état. Température 38°9.

Le 15. Température 39°. On note un amaigrissement de 100 gr. depuis le 11.

Du 16 au 24, la diminution de poids continue. Le lapin qui, le jour de son injection, pesait 2 kilog , pèse le 24 décembre 1 kil. 650 gr. Mais on ne trouve rien du côté de ses articulations ; il n'a pas de dyspnée, et mange bien. La température oscille entre 38°8 et 39°4.

Du 25 décembre au 15 janvier 1913, le poids redevient normal L'état général est excellent. La température est toujours sensiblement à 39°.

Le 16 janvier, on sacrifie l'animal au milieu d'une santé parfaite.

Autopsie. Rien de particulier aux séreuses (plèvre, péricarde, péritoine, articulations), pas de liquide. Pas d'endocardite. Le poumon, le cœur, la rate, le foie et les reins sont normaux.

Examen histologique. Les divers organes examinés (poumon, cœur, foie et rate) ne présentent aucune lésion.

b) *Inoculation dans le testicule.* — Un seul lapin (Lapin B), inoculé dans le testicule droit avec 1/2 cmc. de liquide articulaire du malade II, a présenté des troubles graves caractérisés par la perte de l'appétit, de l'abattement avec poils hérissés, une diminution très rapide du poids (430 grammes en 8 jours), une paralysie brusque et totale du train postérieur, 10 heures avant la mort.

A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion en particulier des séreuses, de l'endocarde et du cerveau. Le testicule droit injecté ne présente aucune modification par rapport au testicule gauche, et l'ensemencement en milieux aérobies et anaérobies stricts du sang prélevé dans la veine auriculaire 24 heures avant la mort, est demeuré négatif.

Expérience XII (Lapin B)

Le 11 décembre 1912, suivant la technique indiquée, inoculation dans le testicule droit du lapin B de 1/2 cmc. de liquide articulaire du malade II, immédiatement après le prélèvement.

Le 12. Le lapin reste dans un coin, immobile et ne veut pas manger. Température 38°2.

Le 13. Son poil se hérisse, il maigrit. Température 38°4.

Du 14 au 20. L'état continue à s'aggraver. La température reste entre 38° et 38°6, Le poids qui était de 1 kil. 600 est tombé à 1 kil. 170 gr.

Le 21. Il présente une paralysie complète du train postérieur et meurt 10 heures après.

Autopsie. Le testicule droit est semblable au gauche. Pas de liquide dans les séreuses et les articulations. Le cœur et le foie sont normaux. Rien aux poumons, à la rate, ni au cerveau.

Examen microscopique. Tous les organes sont normaux (cerveau, cœur, foie, testicule).

Le sang prélevé par ponction de la veine auriculaire, suivant la technique habituelle, 24 heures avant la mort et ensemencé en nombreux milieux aérobies et anaérobies, ne donne aucun résultat positif.

c) *Inoculations intraoculaires.* — Quelques gouttes du liquide articulaire des malades II, III et IV a été inoculé dans la chambre antérieure de l'œil des lapins C, E et F.

Ces trois lapins ont présenté dès le troisième ou le quatrième jour un trouble du liquide de la chambre antérieure avec opacité blanchâtre consécutive, un amaigrissement léger des premiers jours sans modification de la température (prise quotidiennement), rien dans les articulations. Sacrifiés après deux mois de survie, ils n'ont présenté aucune espèce de lésion.

L'*examen* et l'*ensemencement* du liquide trouble de la chambre antérieure de l'œil ont montré dans un cas (lapin E) la présence du *staphylocoque*, c'est-à-dire d'une infection secondaire du milieu de l'œil et, dans les deux autres cas, des diplocoques.

Expérience XIII (Lapin C)

Le 11 décembre, après technique indiquée, inoculation de 1/4 cmc. de liquide articulaire du malade II dans la chambre antérieure de l'œil gauche du lapin C.

Le 12. Rien de particulier. Température 38°8.

Le 13. Rien de particulier. Même température.

Le 14. L'œil devient laiteux, par suite du trouble du liquide de la chambre antérieure. On note un léger amaigrissement, temp. 38°6.

Du 15 au 20. L'œil est tout à fait opaque. Mais l'état général est excellent. Rien aux articulations. La température oscille entre 38°8 et 39°.

Jusqu'au 10 février, l'état est le même. On sacrifie l'animal.

Autopsie. — Le globe oculaire est atrophié. On ne trouve rien aux séreuses.

Les divers organes sont normaux. Rien aux articulations.

Examen histologique. — Organes sains (cœur, poumons, foie et reins).

Le liquide oculaire retiré par ponction de la chambre antérieure, le 16 décembre a été examiné au microscope après fixation à l'alcool-éther et colorations diverses (thionine, bleu, Giemsa). Il a montré la présence de diplocoques de dimensions variables. L'ensemencement en milieux aérobies et anaérobies a donné naissance à des microbes d'infections secondaires.

Expérience XIV (Lapin E)

Le 22 décembre, suivant la technique habituelle, on injecte 1/4 cmc. de liquide articulaire du malade III dans la chambre antérieure de l'œil gauche de lapin E.

Le 23. Rien d'anormal. Température 38°5.

Le 24. Rien d'anormal. Température 38°8.

Le 25, l'œil présente une tache centrale blanchâtre. L'état général est toujours bon. Température 39°.

Du 26 au 15 février 1913. La tache a augmenté et remplit toute la chambre antérieure. Aucun trouble articulaire ni général. La température varie autour de 39°.

Le 26 février. *Autopsie* après avoir sacrifié le lapin en bonne santé. L'œil est atrophié. On ne trouve aucune lésion des séreuses ou des organes (cœur, foie, rate, etc.).

L'examen microscopique ne décèle rien d'anormal dans le cœur, le foie et la rate.

Le liquide oculaire prélevé le 26 décembre contient du staphylocoque et du tétragène qui poussent en bouillon (infection secondaire).

Observation XV (Lapin F)

Le 24 décembre 1912, après précautions habituelles, inoculation dans la chambre antérieure de l'œil gauche du lapin F de 1/4 de cmc. de liquide articulaire du malade IV.

Le 25. Le lapin est normal. Température 38°8.

Le 26. Le lapin est normal. Température 38°8.

Le 27. L'œil gauche présente un léger trouble. Rien à l'état général. Température 39°.

Le 28, l'opacité de l'œil augmente. Même état.

Du 29 décembre au 20 février l'état est le même. Le lapin est vif, mange bien, ne souffre pas de ses articulations.

Le 21 février, on le sacrifie en pleine santé.

Autopsie. — Rien aux séreuses (plèvre, péricarde, péritoine, articulations). Les organes (cœur, poumons, foie, rate, cerveau) sont normaux. L'œil est à peu près normal, mais le liquide de la chambre antérieure est opaque.

Le liquide oculaire examiné au microscope et ensemencé a montré la présence de fin diplocoques.

L'examen histologique des organes a montré des tissus parfaitement sains.

3° Inoculation au singe

Le liquide articulaire des malades V et XII a été injecté aux singes A et C, dans la plèvre droite, à la dose de 10 cmc., immédiatement après le prélèvement, avec la seringue même qui avait servi à retirer le liquide articulaire, c'est-à-dire avant que le liquide ait eu le temps de subir une modification de composition ou de virulence.

L'un des singes (singe A) est mort au bout de 10 jours. Il avait présenté à partir du 5e jour de l'abattement, une perte d'appétit, de l'amaigrissement, de la paresse dans les mouvements, sans *rien aux articulations.*

A *l'autopsie,* il n'existait aucune lésion visible des organes, en particulier des séreuses, mais l'ensemencement du sang fait 48 heures avant la mort, puis l'ensemencement du sang pris par ponction du cœur, à l'autopsie, nous ont donné, ainsi que l'ensemencement des divers organes, des cultures pures de bacille d'Achalme en ballon de lait cacheté lanoline.

Cette culture positive du bacille d'Achalme avec le sang et les organes de ce singe, alors que l'ensemencement du liquide

articulaire lui-même était resté négatif, quoique réalisé dans les mêmes conditions, ne provoqua chez nous aucun étonnement.

Connaissant déjà l'ubiquité du bacille d'Achalme, nous étions étonné du contraire, c'est-à-dire de n'avoir pas de résultats positifs plus nombreux avec ce bacille en raison de la facilité d'une faute de technique chez des animaux à longs poils et de contention difficile, comme les singes.

Nous nous attendions à une culture positive pour le singe A : mal fixé, il se débattait violemment, de sorte que le champ opératoire, quoique très largement aseptisé, s'est contaminé avant l'injection, et nous avons en outre la quasi certitude que, au moment même où nous poussions l'aiguille, les poils de l'animal sont venus au contact de cette dernière.

D'autre part, l'ensemencement de la peau et des poils de ce singe que nous pratiquâmes en raison de nos craintes, dès que l'ensemencement du sang de cet animal fut positif pour le bacille d'Achalme, nous donna en ballon de lait cacheté, en 24 heures, une culture abondante de bacille d'Achalme qui faisait sauter rapidement le bouchon de lanoline.

Dans notre *deuxième expérience* (singe C) qui put se passer, grâce à toutes les précautions prises, comme une véritable opération chirurgicale, l'inoculation dans la plèvre, de 10 cmc. du liquide articulaire du malade de l'Obs. XI (qui n'avait donné lui-même aucune culture après ensemencements en particulier en ballon de lait cacheté) est demeurée *complètement négative*.

L'animal n'a présenté aucun trouble (Exp. XVII) et l'ensemencement en milieux aérobies et anaérobies du sang prélevé *aseptiquement* dans la veine avec autant de précautions que chez l'homme, est demeuré négatif, en particulier en ballon de lait cacheté.

De l'ensemencement négatif des liquides articulaires ayant servi à l'inoculation des singes A et C, — du résultat complè-

tement négatif de l'inoculation de ce liquide au singe C, — de l'absence de toute culture par ensemencement du sang prélevé sur ce singe peu de temps après l'inoculation, — d'une faute de technique dans l'inoculation du singe A — de l'existence de cultures positives de bacille d'Achalme avec la peau et les poils du singe A, — nous pouvons conclure avec certitude que la présence du bacille d'Achalme, dans le sang du singe A, 48 heures avant sa mort et dans les organes à l'autopsie, doit être imputée à une faute de technique qui a permis l'introduction, chez l'animal, d'un bacille saprophyte, vivant à la surface des téguments.

En somme, chez le singe, les résultats sont négatifs : l'inoculation du liquide articulaire de rhumatisants ne produit aucun trouble spécifique et ne permet pas de constater la présence d'un agent pathogène.

Expérience XVI

Un *Cercopithecus viridis* (singe A) est inoculé le 4 janvier 1913, dans la plèvre droite.

Après préparation du champ opératoire qui est rasé de très près et désinfecté à deux reprises à la teinture d'iode pure, on inocule dans la plèvre droite 10 cmc. de liquide articulaire du malade de l'Observation V.

L'inoculation a été faite tout de suite après la ponction, de façon à ne pas laisser au liquide le temps de présenter des changements chimiques ou biologiques.

Jusqu'au 7, rien d'anormal. Le singe mange bien, il n'a pas de fièvre (Temp. 35°7 à 36°5).

Le 8, il paraît souffrant ; il refuse de manger, il reste immobile et triste pendant de longs moments. Toutefois sa respiration est calme, il ne tousse pas. Température toujours normale. On le réchauffe et on le fait vivre dans une pièce bien chauffée.

Le lendemain, 9 janvier, il est mieux, mais le 10, il présente des tremblements généralisés, surtout marqués aux membres. Lorsqu'on

lui présente sa nourriture, il ne peut la saisir comme auparavant et parfois il laisse tomber ce qu'il tient dans la main.

Le 12, les tremblements persistent et l'état général s'aggrave. Le singe s'affaiblit, ne mange plus. Sa face est grimaçante et il ne peut rester assis sur le bord de sa caisse. Il est couché dans la paille et ne paraît pas vouloir en sortir. Ses articulations sont parfaitement normales.

Le 13, l'état est sensiblement le même. On lui prend 5 cmc. de sang à la veine fémorale ; ce sang est ensemencé dans deux ballons de lait cachetés et portés à l'étuve à 37°. Après 12 heures, culture positive de bacille d'Achalme.

Le 14, l'animal meurt. A l'autopsie, on ne trouve rien d'anormal. Les viscères sont sains (foie, rate, reins, etc.). On ne trouve pas de liquide pleurétique, péricardique, péritonéal. Il n'y a pas d'adhérences au point d'injection. L'endocarde ne présente ni végétations ni ulcérations. Enfin le cerveau et la moelle sont sains. Les articulations sont normales. Les organes ensemencés, de même que le sang du cœur, donnent des cultures du bacille d'Achalme.

Expérience XVII

Le singe C, un *callystryx* jeune et vigoureux, a été inoculé le 18 mars, dans la plèvre droite avec 10 cmc. du liquide articulaire provenant du malade XI. L'inoculation est pratiquée avec les précautions d'asepsie les plus minutieuses et exactement dans les conditions d'une opération chirurgicale.

Le 19 mars. L'animal n'a pas paru s'apercevoir de son inoculation. Il est absolument dans le même état de bonne santé qu'avant l'inoculation. Absence de fièvre. Bon appétit.

Du 19 au 22. L'animal examiné plusieurs fois par jour ne présente rien d'anormal : il gambade, très gai, mange bien, son poil est brillant, sa température normale. Sa respiration se fait bien ; il ne tousse pas.

A partir du 22, le singe observé attentivement et tous les jours, demeure en état permanent de bonne santé.

Deux mois après, singe très bien portant.

Nous avons ensemencé à plusieurs reprises, à partir de l'inocula-

tion, le sang de l'animal, prélevé à la fémorale : l'ensemencement est toujours demeuré *négatif* en milieux aérobies et en ballon de lait cacheté.

B) — Inoculation de sang

Le sang du malade I a été injecté dans le péritoine d'un cobaye jeune : c'est notre seule expérience d'inoculation de sang de rhumatisant.

Ce cobaye a reçu dans son péritoine 2 cmc. de sang immédiatement après la ponction de la veine, c'est-à-dire encore chaud et sans coagulation. Le cobaye n'a présenté aucun trouble : pas de fièvre, pas d'amaigrissement, bon appétit, vivacité normale.

Sacrifié 30 jours après l'inoculation et en très bonne santé apparente, l'autopsie a permis de constater que les séreuses y compris le péritoine et tous les organes étaient normaux. Il n'existait aucune hypertrophie ganglionnaire et un examen attentif n'a permis de déceler aucune trace de tuberculose.

Expérience XVIII (Cobaye Z)

Le 29 novembre 1912, après les précautions indiquées, on inocule dans le péritoine du cobaye Z (encore jeune), 2 cmc. de sang retiré quelques secondes auparavant, par ponction veineuse du malade I.

Le 30. Aucune réaction. Temp. 38°2.

Le 1er décembre. Aucune réaction. Temp. 38°4.

Du 2 au 28 décembre, l'état est toujours bon. Le cobaye est vif, a bon appétit, ne maigrit pas et ne présente rien au niveau de ses articulations. La température a oscillé entre 38° et 38°8.

Le 29, on le sacrifie en bonne santé.

Autopsie. — Rien extérieurement. Pas de liquide péritonéal, pleural, péricardique ou articulaire. Le cœur, les poumons, le foie et la rate sont sains. Pas d'endocardite. Pas d'adénites. Pas de trace de tuberculose.

Examen histologique. — Aucune lésion n'est trouvée dans les divers organes examinés (cœur, foie, rate, poumons).

C) – Inoculation de frottis d'amygdale

Une seule expérience : le frottis d'amygdale du malade III (voir observation III), est inoculé à la vulve finement scarifiée du cobaye H.

Ce cobaye meurt en 5 jours, en convulsions, d'une infection à tétragènes et le sang du cœur, prélevé au moment de la mort et inoculé dans la plèvre d'un autre cobaye (cobaye N), le tue en 7 jours par infection microbienne banale de même nature (tétragènes).

Nous n'avons pas continué les inoculations de frottis amygdalien en raison de la flore microbienne très riche de l'angine des rhumatisants. Nous avons pensé qu'il fallait remettre ce genre d'expériences au moment où des notions plus précises sur la nature de l'agent virulent du rhumatisme, nous auront donné des indications susceptibles de faciliter son isolement.

Expérience XIX (Cobaye H)

Le 22 décembre 1912, on scarifie très finement la vulve de la femelle de Cobaye H et on inocule par cette voie le frottis d'amygdale recueilli chez le malade III, le tout ayant été fait avec les précautions ordinaires.

Le 23. Le cobaye paraît bien portant. Température 37°8.

Du 24 au 26, la température oscille entre 37°8 et 38°2. Le cobaye est vif, mange bien et ne maigrit pas. Les scarifications sont cicatrisées. Il n'y a pas de modifications des articulations.

Le 27. L'animal présente des convulsions généralisées, sans élévation thermique, d'une durée de 5 heures environ, puis meurt.

Autopsie. — Rien de particulier à la vulve. Les séreuses sont normales (plèvre, péricarde, péritoine, articulations). Les organes sont

sains (cœur, foie, reins, rate, poumons) pas d'endocardite, pas de ganglions.

Examen microscopique. — Tous les organes examinés sont normaux (cœur, foie, rate).

A l'autopsie, on prend du sang dans la cavité ventriculaire.

L'examen direct après fixation à l'alcool-éther et colorations diverses montre quelques rares cocci réunis en amas.

L'ensemencement en milieux aérobies et anaérobies donne naissance à des tétragènes purs.

Enfin on *inocule* 1 cmc. environ de ce sang au cobaye N

Expérience XX (Cobaye N).

Le 27 décembre 1912, suivant la technique indiquée, inoculation dans la plèvre droite du cobaye N de 1 cmc. de sang retiré du cœur du cobaye H (Voir expérience XIX).

Le 28. Le cobaye est en bonne santé. Température 38°2.

Le 29. Pas de modification de l'état général ou des articulations. Température 37°9.

Du 30 décembre au 2 janvier, même situation. La température varie entre 37°8 et 38°4.

Le 3 janvier, mort subite en pleine santé.

Autopsie. — Rien extérieurement. Les séreuses sont saines (plèvre, péritoine, péricarde, articulations). Les organes sont normaux (foie, reins, cœur, poumons, rate).

L'examen histologique ne décèle aucune lésion.

Le sang du cœur ensemencé en bouillon ordinaire montre une culture de tétragènes associés à des cocci.

CONCLUSIONS

Les résultats obtenus par l'examen direct, la culture et l'inoculation aux animaux du sang et du liquide articulaire de nos malades atteints de rhumatisme articulaire aigu vrai, ne peuvent laisser place à une interprétation douteuse. Ils conduisent à cette constatation que les milieux morbides des

rhumatisants, les plus susceptibles de renfermer l'agent causal, recueillis à l'acmé de la maladie et en dehors de toute médication spécifique, c'est-à-dire dans les conditions les plus favorables (hémobioculture et arthrobioculture) *ne renferment aucune bactérie pathogène spécifique.*

A) *L'examen direct* du sang et du liquide articulaire à l'état ordinaire, comme après tous les moyens connus de fixation et de coloration, est demeuré *constamment négatif.*

B) *Les ensemencements* en milieux *aérobies* du sang et du liquide articulaire de sept de nos malades, faits immédiatement après le prélèvement, ont été constamment négatifs. La culture de staphylococcus albus obtenue avec le sang d'un seul malade et pour un unique tube, alors que tous les autres ensemencés avec le même sang étaient restés stériles est évidemment le résultat d'une contamination accidentelle, au cours de l'ensemencement.

Les cultures en milieux *anaérobies* stricts tubes et ballons cachetés, avec ou sans présence d'un fragment stérile d'organe (bouillon testicule cacheté) ont été constamment négatives.

L'hémobioculture, en effet, n'a donné aucun résultat dans huit cas sur huit. Tous les milieux sont demeurés sans exception complètement stériles.

L'arthrobioculture n'a donné que des résultats *négatifs*. Dans deux seuls cas, nous avons constaté — en bouillon cacheté et en bouillon + testicule cacheté — un trouble très fin généralisé (de même qualité dans les deux cas) ; mais par aucun des procédés de coloration connues, *nous ne sommes parvenu à y déceler la présence d'un micro-organisme*, et les réensemencements sont restés négatifs dans l'un comme dans l'autre de ces deux cas. Nous aurons à revenir plus tard sur l'interprétation à donner à ces faits, mais ils nous permettent de conclure à l'absence de bactéries ordinaires.

C) Les *Inoculations* aux animaux (cobayes, lapins et singes)

ont été non moins négatives, quelles qu'aient été la porte d'entrée et la dose de la substance inoculée, sang, liquide articulaire ou frottis d'angine injectés immédiatement après le prélèvement.

Les inoculations de sang et de liquide articulaire dans la plèvre, le péritoine, le testicule et l'œil du cobaye, ont permis la survie ou entraîné la mort, tantôt rapide, tantôt tardive, ordinairement en 10 ou 30 jours. Tous ceux qui ont survécu n'ont jamais présenté le moindre symptôme morbide, et même dans les cas mortels, l'inoculation n'a produit aucun trouble : la mort est survenue brusquement, en état de santé apparente parfaite.

Il n'y a eu que deux exceptions : l'une se rapporte à un lapin inoculé dans le testicule, qui présenta un amaigrissement rapide et une paralysie du train postérieur et pour lequel l'ensemencement du sang pendant la vie et celui des organes après la mort, demeurèrent négatifs ;— la seconde se rapporte à un singe mort en 10 jours avec des tremblements et de l'abattement avec perte d'appétit et chez lequel on constata une septicémie à bacilles d'Achalme, malgré que le liquide articulaire avec lequel on avait ensemencé l'animal n'eût donné aucune culture en milieu anaérobie comme en milieu aérobie : nous avons démontré que la présence du b. d'Achalme devait être attribuée à une faute de technique au moment de l'injection du liquide articulaire dans la plèvre.

Tous nos animaux ont été l'objet d'une *autopsie* attentive et tous les organes ont été soumis à un *examen histologique* : nous n'avons jamais constaté *aucune altération macroscopique* des organes pas plus que des séreuses, en particulier des articulations et de la séreuse dans laquelle avait été pratiquée l'inoculation ; l'examen histologique des liquides (sang, liquide articulaire) et des organes a toujours montré l'absence des réactions inflammatoires polynucléaires locales et générales,

ordinairement si intenses au cours des infections microbiennes aiguës

En somme, les inoculations de sang et de liquide articulaire n'ont jamais déterminé chez les animaux, y compris le singe, *aucun trouble spécifique* du rhumatisme articulaire ; 90 fois sur 100, les animaux n'ont présenté aucun symptôme et la mort est survenue brusquement, sans cause apparente, ou bien les animaux ont survécu et lorsqu'on les a sacrifiés ils ont été trouvés normaux.

En outre, chez les animaux inoculés, nous n'avons jamais réussi, soit pendant la vie, soit après la mort, à déceler l'existence d'une infection microbienne localisée ou généralisée, tant par ensemencement que par inoculation et les examens macroscopique et microscopique des humeurs et des organes sont demeurés négatifs de toute infection microbienne aiguë.

Les cultures et les inoculations du sang, du frottis d'amygdale et du liquide articulaire de nos 12 malades atteints de rhumatisme articulaire aigu vrai, sont demeurées constamment négatives d'une infection spécifique par les microbes connus.

TROISIÈME PARTIE

LE BACILLE D'ACHALME A-T-IL UNE VALEUR SPÉCIFIQUE ?

LE BACILLE D'ACHALME A TOUJOURS ÉTÉ ABSENT DE NOS CAS DE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

C'est là le fait essentiel que nous venons de démontrer dans notre deuxième partie et que nous devons rappeler ici. Le résultat constamment négatif, pour le bacille d'Achalme, de *nos cultures* de sang et de liquide articulaire de rhumatisants, hémobiocultures et arthrobiocultures, réalisées cependant dans les conditions les plus favorables pour le développement d'un bacille, — en particulier dans le ballon de lait cacheté préconisé par Rosenthal, nous permet de conclure, d'une façon catégorique, à l'absence totale du bacille d'Achalme c'est-à-dire à nier non seulement l'action spécifique de ce bacille, mais son action même secondaire dans le rhumatisme articulaire aigu vrai.

Les *inoculations* des humeurs de nos rhumatisants nous conduisent aux mêmes résultats en nous montrant que, chez les animaux inoculés morts ou survivants, l'*inoculation* comme l'*ensemencement de leurs humeurs et de leurs organes sont constamment demeurés négatifs à la fois de toute espèce de bactérie aérobie ou anaérobie et de toute symptomatologie spécifique.*

Quant au seul cas d'inoculation où nous avons constaté une infection par le b. d'Achalme (singe), nous avons déjà montré que cette infection était due à une faute de technique. D'ailleurs:

1° cette infection à b. d'Achalme a été dans la série d'animaux inoculés avec le même liquide articulaire, le seul cas positif, et le singe C, inoculé dans les mêmes conditions, est demeuré insensible à l'inoculation; 2° le liquide articulaire était demeuré complètement stérile; 3° cette septicémie à bacille d'Achalme n'a provoqué chez l'animal (singe) aucun symptôme, aucune lésion qui rappelât, même de très loin, les symptômes ou les lésions du rhumatisme articulaire aigu (absence de tout trouble spécifique).

La première conclusion qui s'imposait était donc bien celle que nous avions formulée déjà dans notre 2e Partie, à savoir que le *b. d'Achalme n'existe ni dans le sang, ni dans le liquide articulaire des rhumatisants*; qu'il ne paraît jouer aucun rôle, ou spécifique ou secondaire, dans le rhumatisme articulaire aigu.

Pour clore définitivement la discussion à l'égard de l'action pathogène du bacille d'Achalme, nous avons étudié les conditions de vie et les caractères de ce bacille de façon à nous permettre de comprendre comment divers expérimentateurs des plus sérieux ont pu être amenés à le considérer comme l'agent spécifique du rhumatisme articulaire aigu, - certains, comme Achalme, ayant bientôt abandonné ce point de vue pour le ramener au rang de simple saprophyte, — d'autres, comme Rosenthal, soutenant encore avec énergie sa spécificité.

CHAPITRE PREMIER

UBIQUITÉ DU BACILLE D'ACHALME

1° Le bacille d'Achalme a été trouvé dans des maladies autres que le rhumatisme articulaire aigu

Carrière a retiré, d'un cas de purpura, un bacille anaérobie qui avait tous les caractères morphologiques, culturaux et de virulence spécifique de l'anhémobacille du rhumatisme articulaire aigu, y compris l'action arthro-péricardique ; Sawtchenko a constaté le bacille d'Achalme dans la *malaria*.

Nous avons nous-même recherché la présence du bacille d'Achalme à l'autopsie d'un malade mort de pneumonie et dans deux cancers du sein.

a) *Pneumonie*

Le thorax d'un homme, mort de pneumonie (salle J. Latreille, n° 39), est ouvert peu de temps après la mort ; on incise le péricarde au thermocautère, on brûle un point assez large de la surface du ventricule droit et on ponctionne ce dernier avec une pipette stérile. Le sang recueilli est ensemencé dans plusieurs ballons lait cachetés lanoline et porté à l'étuve à 37°.

Le résultat a été *négatif* ; les milieux sont demeurés stériles.

b) *Cancers du sein*

Cancer n° I. — Un cancer du sein, recueilli aseptiquement aussitôt après l'opération, est sectionné dans son milieu par sa face profonde avec des instruments stérilisés. Avec un bistouri passé à l'autoclave, on fait un râclage de la partie centrale qui est ensemencée en plusieurs ballons lait cachetés lanoline, à la dose de 1 cmc. par ballon.

Résultat *négatif* : tous les ballons demeurent stériles.

Cancer n° II. — Un cancer du sein est ensemencé dans les mêmes conditions que le cancer n° I, et dans plusieurs ballons lait cachetés lanoline.

Résultat *positif* : les ballons ont donné en 24 heures un abondant dégagement de gaz qui repousse fortement la bague de lanoline. A l'examen microscopique, on trouve une culture pure de bacille d'Achalme, dont tous les caractères ont été vérifiés.

Conclusions : le bacille d'Achalme peut être trouvé ou non dans les maladies autres que le rhumatisme articulaire aigu. On l'a signalé dans le purpura simple, dans la malaria, nous l'avons trouvé dans un cancer du sein, mais il a été absent dans un autre cancer du sein et absent aussi dans le sang du cœur d'un pneumonique mort depuis peu.

Nous regrettons vivement de n'avoir pas eu assez de temps pour entreprendre, sur un plus grand nombre de malades divers, la recherche du bacille d'Achalme.

L'impression que nous laissent nos propres cas, c'est que l'on ne trouve pas de bacille d'Achalme, soit dans le sang, soit dans les tissus, si on ne commet aucune faute de technique, c'est-à-dire si on opère avec la plus grande asepsie possible.

2° Le Bacille d'Achalme se trouve ou non dans le sang d'animaux vivants normaux

Nous avons ensemencé le sang d'animaux vivants, normaux; ce sang a été tantôt prélevé dans la veine ; tantôt par ponction du cœur ; tantôt enfin recueilli à l'abattoir, dans le jet qui s'écoule après le coup de couteau dans le cou.

a) *Sang prélevé dans la veine* : nous avons ensemencé le sang de quatre animaux (deux chiens, une brebis et un singe) en ballons lait cachetés. Les prélèvements ont été faits à travers la peau, sans dénudation de la veine, après avoir rasé les téguments et après désinfection à la teinture d'iode.

— Chez les deux chiens : résultat *positif* (bacille d'Achalme).

— Chez une brebis atteinte de tremblante : résultat *positif* (bacille d'Achalme).

— Chez le singe : résultat *négatif*.

Pour ce dernier animal, nous avions pris les plus minutieuses précautions pour opérer aseptiquement.

b) *Sang prélevé à l'abattoir*. — Après que le jet avait coulé un moment, on recueillait rapidement, dans le jet, quelques centimètres cubes de sang dans un récipient stérile, et on ensemençait aussitôt les divers milieux qui étaient portés et maintenus à 37° C.

Nous avons prélevé le sang d'un *mouton*, d'un *porc* et d'une *vache*.

— Le *sang du mouton* a donné du staphylocoque seul sans bacille d'Achalme.

Le *sang du porc* a donné du bacille d'Achalme et des cocci (staphylocoques).

Le *sang de la vache* a donné encore du staphylocoque mais pas de bacille d'Achalme.

Ces trois ensemencements, où l'examen donne dans tous les cas du staphylocoque et pour 1 cas seulement du bacille d'Achalme, montrent que staphylocoques et bacilles d'Achalme sont dus à une faute de technique et proviennent d'une infection du sang à son passage sur les bords de la plaie cutanée, au contact de l'épiderme et des poils.

c) *Sang prélevé par ponction du cœur.* — Trois cobayes normaux sont sacrifiés ; on ouvre la cage thoracique, on fait une ponction du ventricule droit aseptiquement avec une pipette stérilisée et on ensemence sur ballons lait cachetés.

Le résultat a été constamment *négatif* ; les ballons maintenus à 37° pendant 15 jours sont demeurés tels qu'avant l'ensemencement.

En *somme*, sur les 10 animaux dont le sang a été inoculé après prélèvements à la veine, dans le cœur et sur le jet à l'abattoir, nous avons obtenu le bacille d'Achalme 3 fois seulement, le staphylocoque seul dans 2 cas et dans un cas le staphylocoque était associé au bacille d'Achalme. Il ressort de ces expériences que le bacille d'Achalme peut se rencontrer dans le sang des animaux normaux, même lorsqu'il a été prélevé dans de bonnes conditions.

Mais si l'on considère que ce bacille peut être associé à un staphylocoque et que dans les cas où l'asepsie est particulièrement rigoureuse l'ensemencement demeure négatif, — nous devons conclure que le bacille d'Achalme n'apparaît dans les cultures, comme nous l'avons déjà dit, que si l'on a commis une faute de technique,

3° Le Bacille d'Achalme se trouve sur la peau du singe, de l'homme normal et des rhumatisants

Pour expliquer la présence fortuite du bacille d'Achalme dans les cultures, après ensemencement du sang, en particulier dans les prélèvements qui mettent l'aiguille en contact avec les téguments, — il fallait chercher si le bacille d'Achalme n'était pas l'hôte normal de la peau.

Nos recherches nous ont montré que *le bacille d'Achalme est l'hôte de la peau de l'homme sain et des malades atteints de rhumatisme articulaire comme il est celui de la peau du singe.*

a) *Homme normal*

Dans le pli de l'aine d'un homme en parfaite santé, on verse quelques gouttes d'eau stérilisée et avec un petit tampon de ouate stérile on frotte légèrement la surface cutanée. On ensemence quelques gouttes de ce liquide dans plusieurs ballons lait cachetés que l'on place à l'étuve à 37°.

Au bout de 24 heures, cultures abondantes de bacille d'Achalme avec projection en haut de la bague de lanoline.

b) *Rhumatisants*

Chez quatre de nos malades atteints de rhumatisme articulaire aigu franc, l'ensemencement du *pli de l'aine* a été pratiqué dans les mêmes conditions que pour l'homme normal.

Les résultats ont été *constamment positifs* : nous avons obtenu des cultures rapides et abondantes de bacille d'Achalme mélangé à des bactéries pyogènes.

c) *Singe*

Comme pour l'homme normal et les rhumatisants, on fait l'ensèmencement de la peau de *deux singes* en milieux anaérobies (ballon lait cacheté).

Dans les deux cas, l'*ensemencement a été positif* et les cultures obtenues particulièrement abondantes et productrices de gaz.

En somme, nous avons trouvé le bacille d'Achalme au niveau des téguments des hommes et des animaux où nous l'avons cherché. On peut dire que *le bacille d'Achalme est l'hôte habituel de la peau de l'homme et des animaux* et ceci nous explique que la moindre faute de technique avec contamination par la peau fasse apparaître aussitôt le bacille d'Achalme dans les milieux culturaux favorables, en particulier dans le ballon lait cacheté.

Nous comprenons maintenant pourquoi nous avons trouvé le bacille d'Achalme chez notre singe A, après inoculation de liquide articulaire cependant stérile ; — pourquoi nous avons trouvé le bacille d'Achalme dans le sang d'un des animaux recueilli à l'abattoir ; -- pourquoi le bacille est absent dans tout ensemencement de liquide prélevé avec les soins d'une opération chirurgicale ; — pourquoi enfin, les auteurs qui ne s'entourent pas de précautions aussi sévères trouvent dans leurs cultures un bacille d'Achalme qu'ils ont cueilli sur la peau de leurs malades atteints de rhumatisme ou de leurs animaux d'expérience.

CONCLUSIONS

Le bacille d'Achalme est l'hôte normal de la surface de la peau de l'homme sain ou malade et des animaux ; la moindre faute de technique explique qu'on le trouve dans les cultures de sang ou de liquide articulaire prélevés à travers la peau, normalement infectée, du rhumatisant.

CHAPITRE II

LE BACILLE D'ACHALME EST DÉPOURVU DE SPÉCIFICITÉ POUR LE RHUMATISME

Le bacille d'Achalme a une action virulente très variable ; il ne présente aucune spécificité réelle pour le rhumatisme. Nous avons vu que, d'après les auteurs, il était surtout virulent pour le cobaye et que l'on n'arrivait à lui faire produire des lésions caractéristiques d'arthropéricardite, en particulier chez le lapin, qu'après inoculation non de culture même jeune, mais de sérosité de cobaye tué par une infection à bacille d'Achalme. Nous avons inoculé nos diverses cultures de bacille d'Achalme au *cobaye*, au *lapin* et au *singe*, dans le péritoine, dans la plèvre et dans les veines, à la dose de 1 à 2 cmc. de cultures jeunes en ballon de lait cacheté ou d'eau blanc d'œuf cacheté.

Malgré une technique identique, les résultats ont été des plus variables pour des animaux de la même espèce et d'une espèce à l'autre, depuis une *absence totale d'action pathogène jusqu'à une virulence extrême.*

1° *Cobaye*

Cinq cobayes ont été inoculés dans le péritoine avec 2 cmc. de cultures jeunes de bacille d'Achalme, venant du singe A et du chien A.

Deux de ces cobayes sont morts en 7 à 10 heures, en convulsions, sans aucune lésion macroscopique apparente des organes ou des séreuses, en particulier des articulations, et par infection généralisée (culture positive du sang et des organes).

Expérience XXI (Cobaye O)

Le 17 janvier. Inoculation, après les précautions habituelles, de 2 cmc. de culture jeune de bacille d'Achalme, en ballon de lait cacheté (provenant du sang du singe A), dans le péritoine du cobaye O. Le même jour, 7 h. 1/2 après, mort en convulsions.

Autopsie. — Extérieur normal. Les séreuses (péricarde, plèvre et articulations) sont saines. Seul, le péritoine (lieu d'inoculation) contient un peu de liquide.

Les organes (cœur, poumons et foie) sont normaux.

Examen histologique. — Aucune lésion microscopique du cœur et du foie. Mais présence du bacille d'Achalme dans le sang et les articulations.

Ensemencement du liquide péritonéal et du sang du cœur 1 cmc. en ballons de lait cachetés lanoline.

Le 18. Les deux ballons ont cultivé (dégagement de gaz, transformation du lait en caillots et liquide jaunâtre). L'examen microscopique du milieu de culture après étalement sur lames, fixation à l'alcool-éther et coloration au bleu de méthylène, montre une culture pure de bacille d'Achalme.

Expérience XXII (Cobaye P)

Le 26 février. Suivant la technique ordinaire, injection dans le péritoine du cobaye P de 2 cmc. de culture de bacille d'Achalme, âgé de 24 h., en ballon lait cacheté provenant du sang retiré par ponction de la veine pédieuse chez le chien A.

10 heures après, mort du cobaye en convulsions.

Autopsie. — Œdème gélatiniforme de la région injectée. Rien aux organes (cœur, poumons, foie, rate), ni aux autres séreuses (péricarde, plèvre, articulations).

L'examen histologique ne montre rien d'anormal. Par coloration des coupes des divers organes par le bleu de méthylène, on note la présence du bacille d'Achalme.

Ensemencement du sang du cœur et de l'œdème péritonéal (1 cmc. environ) en ballons de lait cachetés.

Le 27. Les ballons ont cultivé. Au microscope, nombreux bacilles.

Le 3e cobaye (injection de culture de bacille d'Achalme provenant d'un cancer du sein) est mort après 5 jours, *sans avoir présenté le moindre phénomène morbide*, et à l'autopsie on n'a trouvé aucune lésion expliquant la mort.

Les 4e et 5e cobayes n'ont jamais rien présenté et ont survécu en parfait état de santé : à l'autopsie, les organes et les séreuses en particulier, étaient normaux.

Expérience XXIII (Cobaye R)

Le 10 mars 1913. Inoculation dans le péritoine du cobaye R, après précautions ordinaires, de 2 cmc. de culture de bacille d'Achalme en lait cacheté de 24 h., provenant du cancer du sein II.

Le 11. Rien de particulier. Température 38°.

Du 12 au 14. Tout est normal.

Le 15. Mort brusque du cobaye sans que rien ne l'ait fait prévoir.

Autopsie. — Séreuses viscérales et articulaires absolument saines, organes normaux.

Examen histologique. — Aucune lésion : pas de bacille d'Achalme à l'examen direct.

Ensemencement du sang du cœur en ballon lait cacheté *négatif.*

Expériences XXIV et XXV (Cobayes S et T)

Inoculés comme le précédent, mais avec du bacille provenant de la brebis A et de la peau d'un rhumatisant, n'ont jamais rien présenté. Sacrifiés un mois après, on n'a rien trouvé à l'autopsie et l'ensemencement de leur sang en lait anaérobie fut négatif.

2° *Lapin*

Nous avons injecté au lapin des cultures du bacille d'Achalme, 2 *fois dans le péritoine* et 3 *fois dans les veines*, aux doses de 2 à 10 cmc. (de culture jeune).

Tous nos lapins se sont montrés *totalement réfractaires*, quelle que fut la dose injectée : ils ont tous survécu sans avoir présenté le moindre trouble, malgré un ensemencement du sang ou des organes (animaux sacrifiés) positif.

3° *Singe*

L'inoculation de 1 cmc. 1/2 de culture jeune de bacille d'Achalme dans la plèvre d'un singe a entraîné *la mort en 11 jours*.

Expérience XXVI

Le 7 mars 1913. Inoculation, suivant la technique habituelle, de 1 cmc. 1/2 de culture jeune de 36 h. de bacille d'Achalme en eau blanc d'œuf cacheté, venant du chien A, dans la plèvre droite du singe B.

Le 8. Rien de particulier. Temp. 37°5.

Du 9 au 17. L'animal dépérit. Il ne mange presque plus. Son poil est hérissé. Il maigrit et a perdu sa vivacité. La température est normale.

Le 18. Le singe meurt par affaiblissement progressif.

Autopsie. — Rien d'anormal aux séreuses et aux organes. Articulations normales.

L'examen microscopique ne décèle aucune lésion.

Les ensemencements de sang faits en milieux aérobies et anaérobies, le 14 et le 18, sont restés négatifs. Par contre, le frottis de la peau de l'aisselle en ballon lait cacheté a cultivé abondamment. Au microscope : bacilles d'Achalme très nombreux, associés à des cocci en chaînettes et en amas (strepto et staphylocoques).

En somme, le bacille d'Achalme inoculé dans le péritoine et les veines a été totalement dépourvu de virulence pour le lapin, même à doses très élevées. Chez le cobaye et le singe, il a tantôt entraîné rapidement la mort, tantôt il a produit une mort tardive, tantôt enfin il a laissé les animaux complètement indemnes.

En outre, même dans le cas de mort, les animaux n'ont présenté aucun trouble morbide spécial et ceux qui sont morts tardivement ou qui ont survécu, non seulement n'ont présenté aucun symptôme qui rappelât même de loin le rhumatisme articulaire aigu, mais on n'a observé chez eux aucun trouble morbide.

Le bacille d'Achalme, inoculé aux animaux, se comporte donc comme un saprophyte dépourvu de virulence ou doué de virulence très variable, en particulier chez le cobaye, et privé de toute action spécifique rhumatismale.

CHAPITRE III

IDENTITÉ DU BACILLE D'ACHALME ET DU BACILLE PERFRINGENS

Nous avons vu que les auteurs, en particulier Rosenthal, qui soutiennent la spécificité du bacille d'Achalme pour le rhumatisme articulaire aigu, accordent que ce bacille n'est qu'une variété pathogène du bacillus perfringens. A côté de la variété saprophyte du perfringens, il existerait une variété pathogène, spécifique du rhumatisme articulaire aigu (anhémobacille du rhumatisme).

Nos expériences ne nous permettent pas d'accepter une pareille conception. Il y a identité entre le bacille d'Achalme et le perfringens et si ce dernier peut, dans certaines conditions, devenir pathogène, comme tous les saprophytes, il est incapable de reproduire, même de loin, les symptômes et les lésions du rhumatisme articulaire aigu.

Cette identité du bacille d'Achalme et du perfringens est démontrée par l'identité des caractères morphologiques, culturaux et expérimentaux de ces deux bacilles.

A. *Caractères morphologiques.* -- Nous avons vu, à notre exposé des recherches antérieures (p. 23) que la similitude des caractères morphologiques des deux bactéries est admise sans restriction même par les partisans les plus convaincus de la spécificité de l'anhémobacille du rhumatisme.

B. *Caractères culturaux.* — D'après Rosenthal lui-même, les caractères qui séparent le bacille d'Achalme du perfringens sont très faibles, sont plutôt *quantitatifs* que *qualitatifs* te ne présenteraient aucun caractère de spécificité: les cultures du bacille d'Achalme ne dégageraient aucune mauvaise odeur, tandis que celles du perfringens seraient fétides par suite de la formation d'acide butyrique; elles auraient un pouvoir tryptique très faible, tandis qu'il est prononcé avec le perfringens ; enfin, tandis que la spore du bacille d'Achalme aurait une coloration facile, celle du perfringens ne prendrait que difficilement le colorant.

Nos cultures nous ont mis en présence d'une variabilité très grande. Les cultures du bacille, trouvé chez le singe A (infection après inoculation de liquide articulaire de rhumatisant), n'ont présenté aucune *mauvaise odeur*. Mais les cultures obtenues avec l'ensemencement de la peau des rhumatisants et des animaux ont donné tantôt une absence de fétidité, tantôt une fétidité légère, au lieu de la fétidité forte qui aurait dû exister s'il se fût agi d'un saprophyte ou de l'absence complète de fétidité s'il se fût agi d'un bacille d'Achalme.

Le pouvoir tryptique a été également variable. Nul ou léger dans les diverses cultures de bacille en eau blanc d'œuf cacheté obtenues avec le sang du singe A, il a été constamment nul avec les diverses espèces de bacilles recueillis dans le sang des animaux ou sur la peau des rhumatisants.

La coloration de la spore, au lieu d'être facile comme pour le bacille d'Achalme a été, pour toutes nos cultures, extrêmement difficile.

D'autre part, tandis que le bacille retiré par Carrière du sang d'un purpurique et celui retiré par Sawtchenko du sang des paludéens, ont les caractères du bacille spécifique du rhumatisme, notre bacille, retiré du sang du singe A — ino-

culé avec le liquide articulaire d'un rhumatisant a présenté quelques caractères du perfringens.

En réalité, les caractères culturaux n'établissent aucune différence entre l'anhémobacille du rhumatisme, le bacille que l'on trouve sur la peau des rhumatisants et de l'homme sain, celui que l'on trouve dans le sang des malades autres que des rhumatisants et le perfringens saprophyte. Il y a identité au point de vue cultural entre le bacille d'Achalme et le bacillus perfringens.

C. *Caractères expérimentaux.* — Nous avons vu (page 24) que d'après les auteurs et en particulier Rosenthal, le bacille d'Achalme et le perfringens, injectés sous la peau, sont tous deux également pathogènes pour le cobaye (formation d'œdème et d'escarres ou mort rapide suivant les doses) avec cette seule différence que le perfringens aurait une action beaucoup plus nécrosante. Chez le lapin, l'action serait nulle aussi bien avec l'une qu'avec l'autre bactérie, sauf si l'on injecte dans les veines de l'animal de la sérosité d'un cobaye tué par injection du bacille d'Achalme. On obtient alors la mort rapide avec hématurie, œdème pulmonaire et péricardite sérofibrineuse.

Nos expériences avec les cultures du bacille provenant du sang du singe A, nous ont donné des résultats identiques à ceux des injections de cultures de bacilles venant du sang des animaux, de la peau de rhumatisants ou d'hommes sains — qu'il s'agisse d'inoculations intraveineuses sous-cutanées, intrapéritonéales ou intrapleurales, au lapin, au cobaye, et au singe.

Chez le *lapin*, tous ces bacilles ont été totalement dépourvus de virulence aussi bien en injections intraveineuses qu'intrapéritonéales à des doses de 2 à 10 cmc. de cultures jeunes

(page 102)

Chez le *cobaye*, ils ont montré une virulence variable, parfois très forte, et les variations ont été indépendantes de la provenance.

Les *symptômes* ont été nuls *chez le lapin* ; et chez les animaux tués par l'inoculation rapidement ou tardivement (cobayes, singes), on n'a constaté, avec tous nos bacilles, aucun signe se rapprochant du rhumatisme articulaire aigu. Chez le singe comme chez le cobaye, aucune lésion articulaire, aucune lésion de séreuse ou d'organe et cela, non seulement pendant la vie, mais même à l'examen nécropsique.

Au fond, les caractères expérimentaux observés avec tous nos bacilles, quelle que fut leur provenance (animale ou humaine, superficielle ou profonde) n'ont présenté aucune différence avec ceux que Rosenthal donne comme caractéristique de l'anhémobacille du rhumatisme ; et, dans aucun cas, nous n'avons vu l'un de ces bacilles produire une symptomatologie ou des lésions qui rappellent, même de loin, le rhumatisme articulaire aigu.

Les subterfuges employés par les auteurs pour provoquer avec l'anhémobacille des lésions arthrocardiaques, sont dépourvus de valeur pour deux raisons : parce que l'on peut obtenir ces mêmes phénomènes arthro-cardiaques avec le bacillus perfringens, saprophyte trouvé dans le sol après passage chez le pigeon (Sawtchenko et Melkich), et parce que ces phénomènes arthro-cardiaques appartiennent à toutes les septicémies aiguës, qu'elles soient provoquées par la perfringens, le diplostreptocoque, le staphylocoque, le streptocoque... etc. et sont dès lors tellement banals que Rosenthal lui-même ne leur attribue aucune valeur concluante.

En *somme*, la similitude des caractères que l'on constate entre l'anhémobacille du rhumatisme et les bacilles d'Achalme trouvés dans des maladies autres que le rhumatisme articulaire

aigu, — et entre ceux-ci et les bacilles que nous avons constatés aussi bien dans le sang des animaux normaux, que sur la peau de ces animaux et sur les téguments de l'homme sain et des rhumatisants, — la possibilité pour un perfringens saprophyte retiré du sol d'acquérir les caractères de virulence de l'anhémobacille, *nous font admettre, au point de vue expérimental une assimilation complète entre l'anhémobacille du rhumatisme et le perfringens saprophyte.*

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° Nous n'avons jamais trouvé le bacille d'Achalme ou un bacille similaire, ni dans le sang, ni dans le liquide articulaire d'aucun de nos 12 malades atteints de rhumatisme articulaire aigu (hémobioculture, arthrobioculture).

Ce bacille ne paraît donc jouer aucun rôle, ni spécifique, ni secondaire dans le rhumatisme ;

2° Le bacille d'Achalme est un bacille banal, ubiquitaire : on le trouve dans des maladies autres que le rhumatisme ; — nous l'avons trouvé irrégulièrement dans le sang d'animaux normaux, mais les cultures demeurent négatives dès qu'on prend toutes les précautions nécessaires pour éviter une faute de technique ; - le bacille d'Achalme est l'hôte habituel de la peau de l'homme normal et de *rhumatisants*, ce qui permet de comprendre qu'on l'ait trouvé dans les humeurs des rhumatisants obtenus par ponctions à travers les téguments ;

3° Nos expériences sur les animaux nous démontrent que le bacille d'Achalme est dépourvu de toute spécificité pour le rhumatisme ;

4° Il y a identité au point de vue morphologique, cultural et expérimental entre l'anhémobacille et le bacillus perfringens.

QUATRIÈME PARTIE

LE VIRUS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU EST VRAISEMBLABLEMENT UN PROTOZOAIRE

Les recherches personnelles que nous venons d'exposer dans les trois premières parties de ce travail nous ont amené à ces deux conclusions : que le bacille d'Achalme ou anhémobacille du rhumatisme, bacille banal de la peau des rhumatisants, ne joue aucun rôle ni spécifique ni d'infection secondaire dans le rhumatisme ; — que toutes les recherches pour mettre en évidence dans le sang ou dans le liquide articulaire de malades atteints de rhumatisme articulaire aigu vrai, un virus microbien aérobie ou anaérobie, sont demeurées *négatives*.

On peut donc penser légitimement que le virus du rhumatisme n'appartient pas à la classe des bactéries ordinaires.

Si l'on étudie de près les caractères généraux symptomatiques, étiologiques et lésionnels du rhumatisme articulaire aigu et la façon dont se comporte son virus, — on est entraîné vers cette idée que l'agent pathogène du rhumatisme pourrait bien appartenir à ce groupe de maladies qui tend à se développer si largement à l'heure actuelle, auquel la possibilité pour la plupart des causes pathogènes de traverser les filtres de porcelaine a fait donner le nom de *maladies à virus filtrant*. Ces maladies qui sont en réalité des *maladies à protozoaires*, comprennent en particulier : la rougeole, la scarlatine, la variole, la clavelée, les oreillons, la rage, la poliomyélite aiguë,

la chorée, les trypanosomiases, la syphilis. Les liens qui unissent la chorée et la poliomyélite d'une part et la chorée et le rhumatisme de l'autre, et également le rhumatisme aux maladies éruptives rendent sensibles, d'emblée, la légitimité de la question que nous nous posons et que nous devons résoudre par l'étude précise des faits : *le rhumatisme doit-il entrer dans la classe des maladies à protozoaires* ?

CHAPITRE PREMIER

ARGUMENTS TIRÉS DE LA SYMPTOMATOLOGIE (1)

1° *Arthropathies aiguës.* — Le rhumatisme articulaire aigu st une maladie infectieuse fébrile qui atteint profondément es séreuses, plèvre, péricarde, méninges et en particulier les rticulations : elle produit une *polyarthrite aiguë sérofibrineuse, on purulente* qui est la caractéristique essentielle du rhumaisme.

Cette action sur les séreuses et plus particulièrement sur les éreuses articulaires n'est cependant pas spéciale au rhumaisme articulaire aigu : on l'observe avec les mêmes caracères dans les maladies éruptives (rougeole, variole, varicelle, carlatine) et dans la plupart des maladies aiguës à virus ltrant, par exemple dans les oreillons et dans la syphilis, omme elle existe également dans la chorée que l'assimiation à la poliomyélite aiguë doit faire ranger parmi les malaies à protozoaires ; or, l'assimilation entre la chorée et le humatisme est évidente aux yeux de tous en ce qui concerne identité de leurs manifestations sur les articulations et sur es séreuses en général.

---

(1) Pour écrire les chapitres qui suivent et en particulier le chapitre e symptomatologie générale, nous avons puisé largement dans les ublications de M. le professeur Bosc et dans un mémoire encore nédit sur l'*Etude générale des maladies à protozoaires*, destiné à araître prochainement.

Il faut distinguer, en effet, dans ces maladies, les *polyarthrites aiguës spécifiques* qui apparaissent au début de la maladie, en général avant l'éruption, ou en même temps que les premiers symptômes spécifiques et qui constituent une détermination articulaire exactement identique à celle du rhumatisme articulaire aigu, — et les déterminations articulaires plus tardives qui peuvent suppurer, qui sont dues non au virus spécifique mais à un microbe d'infection secondaire (streptocoque le plus souvent) et auxquelles seules il faut réserver le nom de *pseudorhumatisme infectieux*.

Le rhumatisme *scarlatin* spécifique se manifeste avant l'éruption ou au début de celle-ci avec tous les caractères de la polyarthrite séreuse aiguë rhumatismale, évoluant, chez les enfants, comme le rhumatisme vrai.

Dans la *variole*, l'arthropathie spécifique est précoce ; c'est encore un polyarthrite de nature séreuse qui guérit en 8 à 10 jours.

Dans la *rougeole*, il existe encore un rhumatisme rubéolique vrai, polyarticulaire, non suppuré, d'évolution en général rapide et qui apparaît avant l'éruption ou dès le début de cette dernière.

Le rhumatisme des *oreillons* précède ou accompagne la parotidite : c'est une polyarthrite avec léger épanchement séreux, rapidement guéri, mais qui parfois prend l'intensité du rhumatisme articulaire aigu le plus typique.

La *chorée* est une maladie infectieuse spécifique qui peut dépendre de plusieurs virus du type protozoaire et « choréogènes » : virus syphilitique, virus rhumatismal, virus de la polyomyélite infectieuse aiguë, de la scarlatine..., etc. Mais il n'est pas douteux que la chorée est le plus souvent due à un virus propre qui produit à côté des lésions de l'endocarde des méninges et de l'écorce cérébrale, une polyarthrite aiguë choréïque, spécifique, mais tellement identique à celle du rhumatisme,

que l'on admet généralement que la chorée est d'origine rhumatismale.

Cette identité entre les polyarthrites aiguës spécifiques des maladies à virus filtrant et du rhumatisme articulaire aigu est encore fortifiée par ce fait que, dans les maladies à virus filtrant, la polyarthrite séreuse peut coïncider avec une atteinte d'autres séreuses, en particulier du péricarde ou de l'endocarde pour constituer une inflammation aiguë de ces séreuses que rien ne différencie de celle du rhumatisme articulaire aigu ; — enfin dans le rhumatisme, comme dans les maladies à virus filtrant, l'apparition de la polyarthrite spécifique est en rapport avec l'apparition d'une *angine érythémateuse spécifique* que l'on tend à considérer de plus en plus, et avec juste raison, comme la porte d'entrée du virus pathogène.

2° *Eruption.* — Nous venons de rapprocher le rhumatisme articulaire aigu des maladies éruptives. L'éruption ne constitue parmi les maladies infectieuses aiguës à protozoaires que la signature du passage du virus dans la circulation générale, sa fixation consécutive dans un point quelconque du système capillaire et, en particulier, au niveau de la peau et des muqueuses.

M. le professeur Bosc insiste dans ses cours sur ce que la plupart des maladies à virus filtrant sont des maladies éruptives : à côté de la variole, de la clavelée, de la rougeole, de la vaccine...., il faut classer la syphilis, les trypanosomiases, les maladies du jeune chien - dont les éruptions papuleuses peuvent prendre une grande intensité, - les oreillons, la rage elle-même.

Le *rhumatisme* n'est pas dépourvu de *manifestations éruptives*, mais elles échappent le plus souvent à l'examen :

L'érythème des amygdales peut s'étendre à toute la gorge, au pharynx et à la cavité buccale.

A la peau, il se produit des éruptions *érythémateuses* et *scarlatiniformes* par poussées successives ; on a signalé des érythèmes papuleux et des éruptions abondantes de petites nodosités, le plus souvent accompagnées de manifestations sudorales prononcées.

3° *Anémie.* — Le rhumatisme produit, dans ses formes tant soit peu graves, une *anémie* intense due à une déglobulisation profonde avec diminution du taux de l'hémoglobine. Cette anémie est rapide et constitue une anémie verte avec tous les caractères des anémies qui, dans les maladies infectieuses aiguës à protozoaires, se marquent dès le moment de la pénétration du virus dans le système circulatoire.

Cette anémie existe nettement dans la rougeole, la variole, la scarlatine, mais elle est bien plus apparente encore dans la clavelée (variole du mouton), dans les oreillons, la syphilis, etc.

Ces virus ont une action destructive prononcée du globule rouge, et M. le professeur Bosc a montré que, dans un cas de clavelée grave de l'agneau, cette déglobulisation et surtout la perte de l'hémoglobine pouvaient atteindre une telle intensité que le sang présentait à peine une teinte rousse et que les globules étaient très difficilement visibles au microscope.

4° *Amaigrissement ou perte de poids brusque.* — Un autre caractère très intéressant des maladies à protozoaires c'est qu'en même temps que l'anémie il se produit une *brusque perte de poids* qui indique un trouble profond de la nutrition en rapport avec l'invasion du sang et, par suite, de l'économie dans son ensemble et du système nerveux par le virus.

Cet amaigrissement brutal est commun dans la rougeole, la scarlatine, la variole, la vaccine elle-même ; dans la clavelée, il peut entraîner en un jour une perte de 300 gr. chez un agneau ; dans la syphilis, il peut se montrer aussi intense.

Si on recherche attentivement la perte de poids dans le rhumatisme articulaire aigu, on constate un amaigrissement assez rapide dans les formes même légères et une perte de poids brusque dans les rhumatismes graves.

Ces faits frappent facilement si l'attention est attirée sur eux; nous nous proposons de rechercher systématiquement et de mesurer la perte de poids dans la période aiguë du rhumatisme.

5° *Phénomènes nerveux* (*cortico-bulbaires*). — Le virus du rhumatisme articulaire aigu présente une prédilection marquée pour les séreuses et dès que sa virulence s'exacerbe il touche facilement les méninges et le système nerveux, cortical et bulbaire. Il le touche alors avec une telle intensité que les manifestations nerveuses paraissent devenir toute la maladie.

Il est à remarquer qu'il en est ainsi pour toutes les maladies aiguës à protozoaires. Les maladies éruptives présentent une symptomatologie corticobulbaire violente; c'est ainsi que la clavelée présente des troubles nerveux aussi violents que ceux qui se produisent dans la rage et il est intéressant de voir que certains de ces virus, comme ceux de la chorée, de la polyomyélite aiguë, de la rage, se localisent surtout au niveau du système nerveux pour y produire une symptomatologie identique à celle des formes nerveuses des maladies éruptives.

M. le professeur Bosc a insisté sur ces ressemblances et a montré, en étudiant, en dehors de tout parti pris, la symptomatologie présentée par un tout jeune agneau mourant de clavelée ultravirulente et un lapin ou un chien mourant de rage, une identité complète. Dans les deux cas, après une période d'excitation avec agitation violente, par accès puis incessante, hallucinations, procursions, mouvements des pattes comme dans la course, tremblements, contractures, — vient

une période de paralysie qui aboutit au coma et à la mort; dans les 2 cas également, on constate des phénomènes bulbaires intenses : dysphagie, tachycardie, polypnée... etc. On retrouve ces phénomènes corticobulbaires dans les formes graves de scarlatine, en particulier la tachycardie, la dysphagie, la polypnée, l'excitation nerveuse hallucinatoire et procursive violente, comme dans toutes les formes graves des infections aiguës à protozoaires.

Dans les formes cérébrales du rhumatisme articulaire aigu, ce sont les mêmes phénomènes avec une évolution brutale identique. Au début : inquiétude, regard angoissé, délire violent, dyspnée, tachycardie, dysphagie, soubresauts des tendons, — puis polypnée, raideur du cou et des membres, délire d'action avec agitation violente, procursion, lutte contre l'obstacle, impulsions subites et violentes ; — enfin période d'épuisement avec résolution, coma et mort. Dans les diverses phases, il existe un mélange de phénomènes corticaux et bulbaires, ces derniers susceptibles de devenir aussi intenses que dans la clavelée ou dans la rage : dyspnée, dysphagie, tachycardie, troubles oculopupillaires.

CHAPITRE II

ARGUMENTS TIRÉS DE L'ÉTIOLOGIE

Dans ces dernières années, l'*angine* a pris une importance considérable dans l'étiologie et la prophylaxie des maladies éruptives.

La porte d'entrée du virus, pour ces maladies, est très vraisemblablement la cavité buccale et l'arrière-gorge.

Dans la scarlatine, la rougeole, la variole, la varicelle, très souvent dans les oreillons, il se produit *une angine érythémateuse* ou un érythème à la fois buccal et amygdalien très précoce, dont l'apparition précède les premiers symptômes de la maladie et dont les exacerbations correspondent souvent aux déterminations les plus importantes. L'intensité de l'angine est, en outre, très souvent en rapport avec la gravité de la maladie et la plupart des auteurs font remarquer que son traitement a une heureuse influence sur la marche de l'infection et le nombre ou la gravité des déterminations spécifiques.

Il en est de même pour le rhumatisme dont l'angine est bien connue. Cette angine érythémateuse, avec ou sans tuméfaction, apparaît *à la période d'incubation*, c'est-à-dire 2 à 3 jours avant les douleurs articulaires.

Elle paraît constante et est parfois tellement prédominante que le gonflement articulaire n'en paraît être qu'une complication. Son traitement précoce paraît avoir une action pro-

noncée sur l'évolution du rhumatisme et la gravité des déterminations arthrocardiaques.

On conçoit toute l'importance, également, au point de vue de la *prophylaxie*, de cette conception de l'angine porte d'entrée et aussi lieu d'incubation et de culture du virus.

CHAPITRE III

ARGUMENTS TIRÉS DE L'ÉTUDE DES LÉSIONS

Les lésions, dans les maladies à virus filtrant, ont comme caractères généraux d'être constitués : 1° par des proliférations néoplasiformes des cellules fixes conjonctives ou épithéliales, sans réaction leucocytaire locale marquée, proliférations qui sont destinées à disparaître par résolution totale ; — 2° par une réaction sanguine générale à *mononucléaires* et, en particulier, à *grands mononucléaires*. Ajoutons que certains de ces virus ont une affinité spéciale pour les cellules mobiles, les leucocytes, et provoquent leur prolifération et leur hypertrophie isolées : c'est ce qui a lieu dans les leucémies.

Nous nous étions proposé d'étudier, comparativement aux lésions générales des maladies à virus filtrant, les réactions provoquées par le rhumatisme articulaire aigu dans les organes, dans le sang et enfin dans le liquide articulaire, c'est-à-dire au niveau des points où le virus peut exercer le plus activement son action.

Nous n'avons pas pu, malheureusement, remplir tout notre programme, et nous avons dû limiter nos recherches personnelles aux lésions du sang et du liquide articulaire.

A. *Lésions des organes*

Nous n'avons pas pu pratiquer d'autopsie de rhumatisant, puisque tous nos malades ont guéri ; de ce fait, nous ne pou-

vons, malgré tout notre très grand désir, apporter une participation personnelle à l'étude des lésions du rhumatisme au niveau des tissus et des organes. Nous avons essayé de combler cette lacune en demandant dans les divers laboratoires et aux savants qui s'étaient déjà occupés de la question, des préparations colorées ou des pièces macroscopiques que nous aurions pu couper et colorer. Malheureusement encore, il ne nous a pas été possible d'obtenir un matériel d'études. Nos regrets sont d'autant plus vifs que l'examen des travaux publiés montre que les *lésions du rhumatisme articulaire aigu ne sont pas connues*. C'est une étude qui reste entièrement à faire.

Les seules indications vraiment intéressantes faites dans ces dernières années, se rapportent aux lésions du cerveau dans le rhumatisme cérébral. Elles sont très imparfaites, mais restent comme une indication des études à entreprendre et elles doivent être signalées ici, parce qu'elles montrent la ressemblance entre ces lésions et celles des maladies à protozoaires.

Les cellules de l'écorce cérébrale présentent une chromatolyse diffuse du protoplasma, une tendance du noyau à l'homogénéisation, et, dans les cas qui ont duré quelque temps, de nombreuses figures de neurophagie où, même parfois, une destruction presque totale de la cellule nerveuse.

Cette ébauche d'études des lésions du rhumatisme cérébral, montre bien — comme nous venons de le dire — que ces lésions reproduisent le type des altérations nerveuses trouvées dans les maladies à virus filtrant et en général dans toutes les maladies à protozoaires dont on connaît l'affinité si grande pour le système nerveux, ce que le rhumatisme possède au même degré.

Notre Maître, M. le Professeur Bosc, a insisté sur ces caractères généraux des lésions du système nerveux dans toutes ces maladies : il a montré qu'il existe une similitude complète

entre les lésions nerveuses de la syphilis et celles de la clavelée ou variole ovine, et entre celles-ci et les lésions de la rage.

B. *Cytologie du sang, formule leucocytaire*

Nous avons étudié, chez tous nos malades, les modifications des leucocytes du sang, non pas tant au point de vue de la numération que de l'apparition de formes spéciales et du pourcentage des diverses formes.

Il n'existe, en effet, qu'une légère augmentation des leucocytes au moment de l'acmé de la maladie, tandis que les modifications de la proportion des divers types de leucocytes aboutissent à la constitution *d'une formule leucocytaire* intéressante.

Le sang a été prélevé par piqûre du doigt (au 2e ou 3e jour de la maladie), étalé immédiatement sur lames, desséché rapidement par agitation à l'air, fixé à l'alcool-éther ou la chaleur, et coloré par l'hématéine-éosine, la thionine, les bleus, le triacide d'Ehrlich et le liquide de Giemsa. Nous avons compté les globules blancs d'un très grand nombre de préparations pour chaque malade, en classant chacune des formes principales : polynucléaires, lymphocytes, moyens mononucléaires, grands et très grands mononucléaires (grands macrophages).

D'après la moyenne de nos 12 cas, la proportion entre les polynucléaires et les mononucléaires a été de 70 0|0 de polynucléaires et de 30 0|0 de mononucléaires.

Cette proportion doit encore être considérée comme trop élevée pour les polynucléaires : dans le cas, en effet, où il existait le plus de polynucléaires (83 0|0), cette polynucléose relative ne se rapportait pas à l'accès rhumatismal pour lequel nous observions notre malade (obs. VI). Elle était le fait d'une polynucléose de nettoyage survenue après une première poussée

rhumatismale quelques jours avant la rechute que nous avons observée.

Dans le rhumatisme, en effet, comme dans toutes le maladies à virus filtrant, la mononucléose type va, au début, avec une assez grande quantité de polynucléaires, mais ces derniers sont l'objet d'une destruction active par les macrophages ; — et à la fin de la maladie elle est suivie par une *polynucléose de nettoyage* plus abondante. M. le professeur Bosc a donné ce nom à une augmentation du nombre des polynucléaires qui survient à la période de résolution de toutes les néoformations cellulaires des maladies à protozoaires, et qui, au moment où le virus s'atténue et disparaît, intervient pour phagocyter les produits de nécrose si abondants, formés dans les tissus et dans le sang par cette résolution terminale.

Si nous analysons nos divers cas, nous voyons qu'il existe, le plus souvent, une augmentation des mononucléaires qui peut être très prononcée et atteindre le chiffre élevé de 47 0[0.

	Polynucléaires	Mononucléaires
	—	—
Observation I	69 0/0	31 0/0
Observation II	70,6 0/0	29,4 0/0
Observation III	70,4 0/0	29,6 0/0
Observation IV	66,6 0/0	33,3 0/0
Observation V	72 0/0	28 0/0
Observation VI	83,2 0/0	16,8 0/0
Observation VII	68 0/0	32 0/0
Observation VIII	74,2 0/0	25,8 0/0
Observation IX	53 0/0	47 0/0
Observation X	67,5 0/0	32,5 0/0
Observation XI	70 0/0	30 0/0
Observation XII	70 0/0	30 0/0

Cette augmentation de mononucléaires ne porte pas également sur toutes les espèces de mononucléaires : les lymphocytes

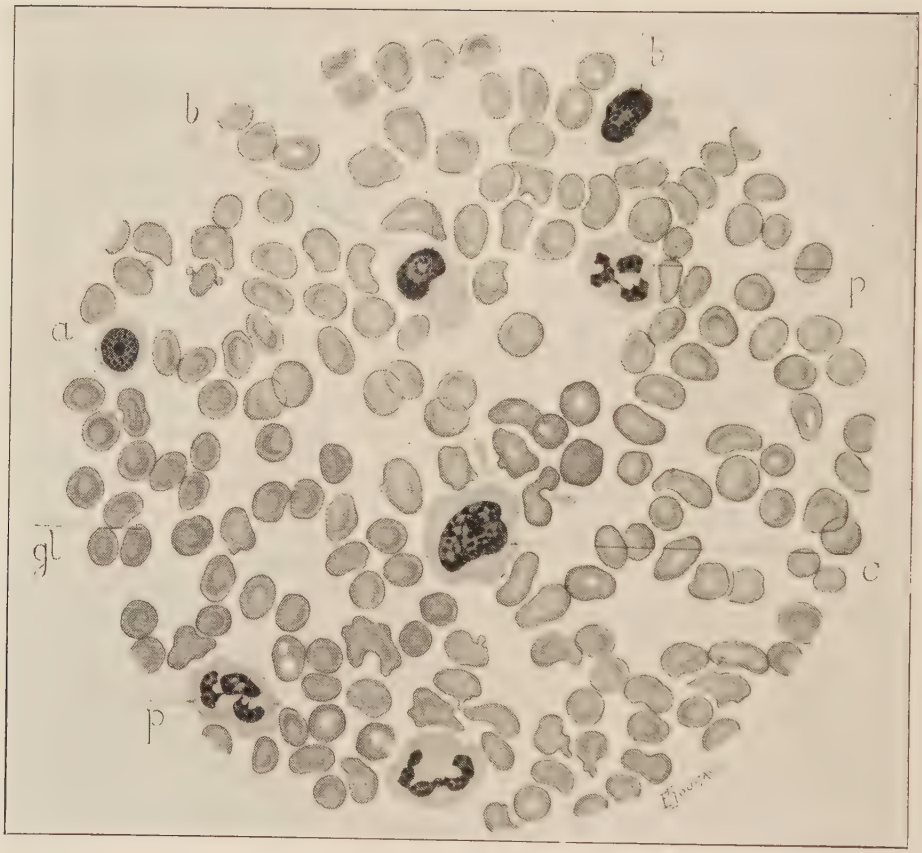
sont souvent diminués et ce sont surtout les moyens, les grands et les très grands mononucléaires qui se rencontrent le plus souvent en excès.

Observation I	Polynucléaires.	69 0/0		
	Mononucléaires	31 0/0	Lymphocytes. .	6 0/0
			Moyens mono .	12 0/0
			Grands et très grands mono.	13 0/0
Observation II	Polynucléaires	70,6 0/0		
	Mononucléaires	29,4 0/0	Lymphocytes.	5,2 0/0
			Moyens mono.	11,2 0/0
			Grands et très grands mono.	13 0/0
Observation III	Polynucléaires	70,4 0/0		
	Mononucléaires	29,6 0/0	Lymphocytes .	7,2 0/0
			Moyens mono .	14,5 0/0
			Grands et très grands mono.	7,9 0/0
Observation IV	Polynucléaires	66,6 0/0		
	Mononucléaires	33,3 0/0	Lymphocytes .	10 0/0
			Moyens mono.	9,5 0/0
			Grands et très grands mono.	13,8 0/0
Observation V	Polynucléaires.	72 0/0		
	Mononucléaires	28 0/0	Lymphocytes .	7,2 0/0
			Moyens mono .	8,4 0/0
			Grands et très grands mono.	12,4 0/0
Observation VI	Polynucléaires	83,2 0/0		
	Mononucléaires	16,8 0/0	Lymphocytes .	5,3 0/0
			Moyens mono.	5,3 0/0
			Grands et très grands mono.	6,2 0/0
Observation VII	Polynucléaires.	68 0/0		
	Mononucléaires	32 0/0	Lymphocytes .	12 0/0
			Moyens mono.	9,3 0/0
			Grands et très grands mono.	10,7 0/0

Observation VIII	Polynucléaires	74,2 0/0		
	Mononucléaires	25,8 0/0	Lymphocytes .	10 0/0
			Moyens mono.	8,2 0/0
			Grands et très grands mono.	7,6 0/0
Observation IX	Polynucléaires.	53 0/0		
	Mononucléaires	47 0/0	Lymphocytes .	18,3 0/0
			Moyens mono.	15,8 0/0
			Grands et très grands mono.	12,9 0/0
Observation X	Polynucléaires	67,5 0/0		
	Mononucléaires	32,5 0/0	Lymphocytes .	6,3 0 0
			Moyens mono.	12,2 0/0
			Grands et très grands mono.	14 0/0
Observation XI	Polynucléaires.	70 0/0		
	Mononucléaires	30 0/0	Lymphocytes .	5 0/0
			Moyens mono.	12,6 0/0
			Grands et très grands mono.	12,4 0/0
Observation XII	Polynucléaires.	70 0/0		
	Mononucléaires	30 0/0	Lymphocytes .	9,5 0/0
			Moyens mono.	10,4 0/0
			Grands et très grands mono.	10,1 0/0

On voit par ces exemples que les formes les plus augmentées sont bien les moyens mononucléaires et les macrophages.

Ce sont ces derniers surtout qui, associés aux moyens mononucléaires, donnent à la formule du rhumatisme articulaire aigu sa caractéristique, car même dans les formules où la polynucléose est la plus forte, l'examen du sang demeure typique en raison de la prédominance manifeste et parfois très considérable des *grands macrophages* associés à celle des mononucléaires moyens : c'est ce que montre bien la formule du malade de l'observation V. Ces macrophages sont volumi-



a Moyen mononucléaire
bb Grand mononucléaire.
c Grand macrophage.
pp Polynucléaires.
gl Globules rouges.

neux, à protoplasma étalé et à gros noyau, riche en chromatine. Dans les préparations les mieux étalées, on les rencontre souvent associés par 2 ou par 3 ou avec des moyens mononucléaires, de façon à donner des figures caractéristiques (figure I).

Cette réaction mononucléaire, avec ses caractères tels que nous venons de l'indiquer, n'est pas spéciale au rhumatisme. Elle constitue la réaction générale du sang dans toutes les maladies bryocytiques, en particulier dans les infections aiguës à protozoaires, et M. le professeur Bosc l'indiquait déjà en 1903 (*Presse méd.*, 14 fév.) comme un caractère général de ces maladies. M. Bosc montrait, également plus tard, au sujet de la formule leucocytaire dans la syphilis, l'importance des moyens mononucléaires et surtout des grands mononucléaires, de sorte que si l'on compare la formule leucocytaire du rhumatisme à sa période d'état et de la syphilis, immédiatement avant l'éruption généralisée, c'est-à-dire dans les 2 cas, en pleine infection sanguine, ces formules peuvent être identifiées.

En résumé, la formule leucocytaire du rhumatisme articulaire aigu, au début de sa période d'infection généralisée, reproduit la formule générale des infections aiguës à protozoaires.

Elle est caractérisée par une augmentation des mononucléaires d'intensité variable, qui peut atteindre jusqu'à 47 0/0 des globules blancs. Mais la formule est surtout caractérisée par une diminution des lymphocytes et une prédominance des moyens et grands mononucléaires avec présence constante d'un nombre élevé de *très grands mononucléaires grands macrophages;* ce sont ces derniers qui, même dans les cas où la mononucléose est la moins élevée, donnent à la formule leucocytaire du rhumatisme sa physionomie spéciale.

C. *Cytologie du liquide articulaire*

Le liquide articulaire, prélevé chez tous nos malades dès le début de la période d'état, a été, aussitôt après la ponction, étalé sur lames, et coloré, ou fixé dans le Roule (sublimé acétique), selon le procédé de la goutte (Voir page 51) et coloré après avoir été débité en coupes extrêmement fines. Il nous a été dès lors possible d'étudier, non seulement la nature des agents cellulaires qui existent dans le liquide ainsi que leurs lésions — le procédé de la goutte nous ayant permis de fixer une partie de ce liquide tel qu'il était, — mais encore de rechercher la formule cytologique réelle, c'est-à-dire le rapport existant entre les divers éléments cellulaires du milieu.

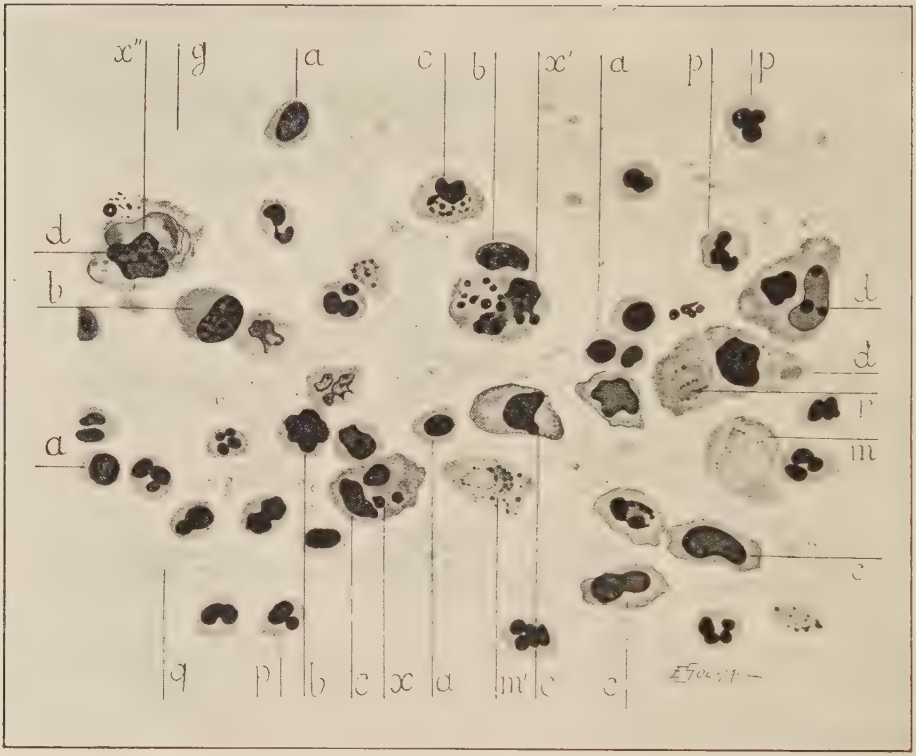
a) *Nature et lésions des cellules du liquide.* — Les préparations, surtout les coupes de gouttes, présentent un réseau de fibrine fin ou à larges mailles suivant les points, et, dispersés dans ce réseau, des éléments cellulaires dont le nombre, en général assez grand, varie avec nos malades.

Nous avons constaté, dans l'ensemble de nos cas :

1° Des *polynucléaires* qui présentent rapidement des lésions de chromatolyse et de désintégration nucléaire et protoplasmique. Appelés semble-t-il, en assez grand nombre tout à fait au début de la réaction inflammatoire, ils sont activement détruits (pp. figure II) soit dans le liquide, soit dans l'intérieur des macrophages.

2° *Des lymphocytes* et *petits mononucléaires* (a, a fig. II).

3° Des *moyens mononucléaires* (bb.), très nombreux dans tous les cas, avec un très gros noyau central ou excentrique chargé de chromatine, à protoplasma clair ou foncé, homogène ou à fines granulations; parfois le noyau devenu plus clair,



a, *a*, *a* Lymphocytes.
b, *b*, *b* Moyens mononucléaires.
c, *c*, *c* Grands mononucléaires.
d, *d*, *d* Grands macrophages.
p, *p*, *p* Polynucléaires.
x, *x'*, *x''* Dégénérescences nucléaires.
m, *m'* Cellule dégénérée renfermant des inclusions.
r Inclusions.
g, *g* Réseau fibrineux.

le protoplasma finement granuleux et comme dissocié sur les bords, indiquent une dégénérescence vacuolaire plus ou moins avancée.

4° Les *grands mononucléaires* ou *grands macrophages* (cc, fig. II) également nombreux ; les uns — les plus rares — à protoplasma basophile homogène ; les autres — les plus nombreux — à protoplasma finement granuleux et neutrophiles. Ils présentent un très gros noyau unique ou bilobé, arrondi ou légèrement incurvé ou bien multilobé en forme de mûre, assez souvent avec des signes de dégénérescence : homogénéisation d'un ou de plusieurs lobes du noyau, fragmentation et homogénéisation d'un fragment, etc.

Certains de ces grands macrophages peuvent prendre un volume colossal sous forme d'énormes cellules à protoplasma étalé, à bords assez indécis, parfois s'étirant aux extrémités vacuolaires et renfermant un noyau flou formé d'une masse homogène, mal colorée, parsemée de boules hyperchromatiques homogénéisées (dd, fig. II).

D'autres demeurent complètement globuleux présentant une forme *de ballon* formé par un protoplasma vacuolisé qui se réduit parfois à une membrane colorée et qui renferme un noyau multilobé non fragmenté ou 6 à 10 petites boules hyperchromatiques résultant surtout de la dégénérescence du noyau ou d'un *processus de phagocitose exercé sur les polynucléaires* (x' x'' fig. II).

Ces grands macrophages sont, la plupart, d'origine sanguine, car nous les avons également trouvés en grand nombre dans le courant circulatoire. Ils donnent sa caractéristique à la formule hémoleucocytique. Certains sont d'origine endothéliale.

5° Il existe aussi *de grandes cellules de nature endothéliale* disposées en amas. Elles sont formées par un très gros noyau arrondi ou ovalaire et un protoplasma assez fortement coloré.

Elles ont une forme polygonale assez régulière, parfois plus étirée dans un sens.

6° On trouve enfin mélangées à ces cellules dans les mailles fibrineuses, des boules ou des granulations de volume variable, résultant du processus dégénératif, principalement dans les points de désintégration cellulaire en particulier celle des polynucléaires et surtout des grands macrophages en forme de ballons.

b) *Aspect général des préparations.* — Ces divers éléments existent à peu près au même degré, dans le liquide articulaire de tous nos malades, surtout les lymphocytes, les moyens et les grands mononucléaires ; les lymphocytes sont en général relativement rares. Nous avons vu que les variations de la réaction lymphocytique existaient aussi pour le sang ; mais il n'y a aucun rapport entre leur abondance dans le sang et leur rareté dans le liquide articulaire et *vice versa.*

Quant aux grands macrophages en forme de ballons, ils peuvent être très rares dans la sérosité articulaire de certains malades (obs. VI), tandis qu'ils sont très nombreux chez d'autres (obs. IV et surtout III), et souvent groupés en amas.

Il en est de même pour les cellules endothéliales : très abondantes dans certains liquides (obs. II), elles manquent ou perdent leurs caractères dans plus de la moitié des observations.

c) *Formule cytologique.* — Grâce au procédé de la goutte nous avons pu obtenir, sous le microscope, l'ensemble des éléments cellulaires tels qu'ils étaient dans le liquide articulaire avec leur nombre et leur disposition.

Nous avons compté un très grand nombre d'éléments cellulaires pour chaque observation, après coloration à l'hématéine-éosine, à l'hématéine-van Gieson, à la thionine, à l'Ehrlich, au Mann, à la safranine et au Giemsa.

Cette étude du liquide articulaire de 7 de nos malades a donné les résultats moyens suivants pour chaque observation.

Observation	Polynucl.	Lymphoc.	Moyens et grands mono.	très grands mono.	Ballons
n° II	63 0/0	2 0/0	23 0/0	12 0/0	»
n° III	50	14	19	8	8 0/0
n° IV	39	16	28	17	»
n° V	52	2	35	10	»
n° VI	41	4	49	6	»
n° XI	66	4	24	4	2
n° XII	50	13	28	7	2

Ce qui nous donne comme moyenne générale :

Polynucléaires. 51 0/0

Mononucléaires 49 0/0 { Lymphocytes . . . 8 0/0 ; Moyens mono . . . 30 0/0 ; Très grands mono. 9 0/0 ; Ballons. 2 0/0

Cette formule se rapproche beaucoup pour le liquide articulaire de celle que nous avons obtenue pour le sang : mononucléose avec prédominance des moyens et grands mononucléaires et abondance particulière de très grands macrophages.

Ces derniers se rencontraient parfois dans le sang à l'état de noyaux boursouflés, filamenteux et presque complètement décolorés avec quelques effilochures de protoplasma encore attachées, c'est-à-dire présentant les mêmes figures d'hypertrophie avec destructions que l'on rencontre fréquemment dans les leucémies. Ces dernières formes sont plus fréquentes dans le liquide articulaire de certains malades, à formule mononucléaire la plus élevée, et à dégénération cellulaire active.

L'étude histologique des cellules montre l'existence d'un processus réactionnel très actif au sein du liquide articulaire : les

polynucléaires qui ont subi un appel rapide (nos observations datent toutes du deuxième ou troisième jour de la maladie) présentent déjà des réactions dégénératives et destructives prononcées : chromatolyse de la substance nucléaire, réduction en boules hyperchromatiques et désintégrations de plus en plus fines, tandis que le protoplasma dissous se réduit à sa membrane rapidement détruite.

Cette destruction des polynucléaires *ne s'accompagne pas de formation de pus* : il se fait en effet parallèlement un bien plus puissant appel de mononucléaires avec desquamation des cellules endothéliales, — et l'on voit les propriétés si puissamment et si durablement phagocytaires de ces cellules s'exercer en particulier sur les polynucléaires lésés et sur leurs débris. Les grands macrophages allongés ou en forme de ballons présentent cette activité phagocytaire à un degré très élevé. Ils apparaissent, surtout chez certains malades, énormes distendus par des boules chromatiques de dimensions variables en voie de digestion et parfois renfermant un polynucléaire entier nettement distinct. Le noyau de ces grandes cellules, d'abord volumineux et riche en chromatine, finit par se fragmenter, puis se réduire lui-même en boules chromatiques indiquant l'épuisement du macrophage, en présence vraisemblablement d'un agent plus actif qui a pénétré dans son protoplasma, en même temps que les débris du polynucléaire.

En somme, les quelques notes que nous avons pu trouver dans la littérature sur les lésions cérébrales du rhumatisme et surtout notre étude cytologique du sang et du liquide articulaire, nous permettent de conclure que le virus n'agit pas dans le rhumatisme articulaire aigu à la façon d'un microbe ordinaire.

Les actions qui se produisent au niveau de la cellule nerveuse : chromatolyse diffuse, tendance à l'homogénéïsation du

noyau, processus de neurophagie avec formation d'encoches dans le protoplasma cellulaire, ne s'accompagnant de presque aucune action vasculaire ; — la formule mononucléaire si prédominante du sang, malgré un appel polynucléaire du début, avec abondance caractéristique et parfois si prononcée de grands macrophages ; — la formule identique du liquide articulaire avec prédominance d'énormes macrophages qui montre en outre, avec la leucocytose active des polynucléaires, la phagocytose énergique de ces derniers par les macrophages — ce sont là les réactions caractéristiques des maladies à protozoaires.

De sorte qu'aux arguments symptomatiques et étiologiques en faveur de cette assimilation s'ajoute l'argument anatomopathologique.

CHAPITRE IV

ARGUMENTS TIRÉS DE L'EXPÉRIMENTATION CHEZ LES ANIMAUX

Les injections de liquide articulaire ou de sang chez le cobaye, dans la plèvre, le péritoine, le testicule ou dans l'œil, non seulement n'ont entraîné aucun symptôme d'infection banale, comme nous l'avons déjà indiqué (page 65), mais *aucune espèce de réaction symptomatique.*

De ces animaux, les uns ont survécu et n'ont rien présenté à l'autopsie, les autres sont morts brusquement du huitième au trentième jour et l'autopsie n'a pas permis d'expliquer cette mort brutale, à moins qu'il ne faille l'attribuer, comme nous l'avons supposé, à une coagulation intracardiaque.

Notre seule expérience positive chez le singe se rapporte à une infection par le bacille d'Achalme et ne saurait entrer en ligne de compte. Dans deux cas, nous avons obtenu par injection de liquide articulaire, chez le lapin des troubles qu'il est possible de retenir : l'un de ces animaux (expérience XI) injecté dans la plèvre, a présenté un *amaigrissement* rapide mais passager et il a survécu ; l'autre, injecté dans le testicule (expérience XII) a eu de la perte d'appétit, de l'abattement avec poils hérissés une perte brutale de poids (430 gr. en quelques jours) et une *paralysie du train postérieur* suivie de mort au dixième jour, sans lésion macroscopique ou microscopique à l'autopsie.

Ces deux expériences, quoique évidemment insuffisantes, pour tenter une généralisation, semblent montrer que le lapin est l'animal le plus sensible au liquide articulaire du rhumatisant, et qu'il peut réaliser des symptômes qui, manquant à la suite des injections de bactéries ordinaires, font partie des grands symptômes généraux des infections aiguës à protozoaires chez l'homme et les animaux. Nous avons vu en effet en exposant la symptomatologie générale de ces maladies (p. 111) que la perte brutale de poids est un caractère constant des infections à protozoaires et que ces maladies atteignent le système nerveux avec une prédilection marquée, aboutissant dans les formes graves à des phénomènes d'agitation intense suivis de paralysie du train postérieur et de paralysie totale avec coma. Ces paralysies sont particulièrement nettes dans la clavelée grave des animaux jeunes (agneau) et M. le professeur Bosc y a insisté (Centralblatt für Backtériol., années 1903-04-05-06).

Un autre argument en faveur de la non existence d'un microbe ordinaire, et qui découle de nos expériences chez les animaux, c'est que non seulement les autopsies n'ont montré aucune lésion macroscopique apparente, mais que l'examen microscopique n'a révélé aucune des lésions phlegmasiques banales à polynucléaires qui sont la caractéristique des bactéries ordinaires. L'examen des organes pratiqué systématiquement a montré que les animaux qui ont succombé présentaient non de la diapédèse polynucléaire, mais des néoformations conjonctives fixes périvasculaires avec mononucléose et hypertrophies cellulaires, lésions caractéristiques des maladies à protozoaires non infectées secondairement.

Nous avons aussi recherché l'action que pouvait avoir sur les animaux l'injection de la culture que nous avions obtenue avec le liquide articulaire de notre malade n° II en bouillon cacheté (Culture II, page 59).

Pour cela nous avons inoculé ce bouillon dans l'œil d'un lapin et la plèvre d'un cobaye. Il est à noter que ces deux animaux *ont réagi d'une manière absolument analogue aux injections de liquide articulaire frais, c'est-à-dire inoculé immédiatement après le prélèvement*. Là encore en effet, nous avons observé : 1° pour le lapin, une survie prolongée sans aucune modification de l'état général et sans lésion visible à l'autopsie de l'animal sacrifié après un mois et demi ; — 2° pour le cobaye, la mort subite au quinzième jour, que rien n'avait pu faire prévoir (animal vif, mangeant bien, apyrétique), et l'examen macroscopique et microscopique des viscères ne nous a donné aucune indication sur la cause de la mort.

Expérience XXVII (Lapin D)

Le 18 décembre 1912, suivant la technique indiquée, injection dans la chambre antérieure de l'œil droit du lapin D de II gouttes de bouillon lanoline ensemencé avec le liquide articulaire du malade n° II et ayant cultivé.

Le 19 décembre. Le lapin est en bonne santé. Température 38°5.

Le 20. Le lapin est en bonne santé. Température 38°6.

Du 21 au 23 rien de particulier. L'appétit est conservé. L'animal est vif. L'œil ne présente rien d'anormal. La température oscille entre 38° et 38°5.

Le 24. L'œil présente une tache nuageuse centrale.

Du 25 au 31. L'œil se trouble progressivement. L'état général reste bon.

Du 1er janvier au 30. La température varie toujours entre 38° et 38°9. Toutes les fonctions sont normales.

Le 31. On sacrifie le lapin. *Autopsie.* L'œil est à peu près complètement atrophié. Les organes (cœur, poumon, foie et rate) sont sains. Les séreuses (péricarde, plèvre, péritoine et articulations) ne présentent aucune modification pathologique.

L'examen microscopique des organes ne décèle aucune lésion.

Le liquide de l'œil examiné sur lames après fixations et colora-

tions diverses (le 27 décembre) montre l'existence de fins diplocoques et d'une forte réaction polynucléaire.

Expérience XXVIII (Cobaye D).

Le 18 décembre 1912, suivant la méthode indiquée, injection dans la plèvre droite du cobaye D, de 1 cmc. de bouillon lanoline ensemencé avec du liquide articulaire du malade II et ayant cultivé.

Le 19. Cobaye normal. Température 38° 2.

Le 20. Cobaye normal. Température 37°8.

Du 21 décembre au 2 janvier. L'animal est bien portant. Sa température oscille entre 37°9 et 38°8. Sa vivacité, son appétit sont conservés et il ne présente aucun symptôme articulaire.

Le 3 janvier. Mort subite.

Autopsie. — Rien de particulier extérieurement. Les organes sont sains. Les séreuses sont normales (plèvre, péricarde, péritoine, articulations) On n'y rencontre pas de liquide.

Examen histologique. — Le foie, le cœur et la rate, examinés au microscope ne montrent aucune lésion des tissus.

CHAPITRE V

ARGUMENTS TIRÉS DE LA RECHERCHE D'UN VIRUS FIGURÉ

CORPUSCULES ULTRAMICCOSCOPIQUES ET INCLUSIONS CELLULAIRES

Nos recherches d'un agent pathogène figuré, par tous les moyens employés pour les bactéries, sont demeurées *négatives*, comme nous l'avons déjà indiqué. Nous en avons conclu, tout au moins, comme hypothèse plausible, que le rhumatisme articulaire aigu ne relevait pas d'un virus bactérien ordinaire.

Nous avons dès lors appliqué à la recherche du virus rhumatismal inconnu les méthodes de recherche qui sont applicables aux virus dits *filtrants*, c'est-à-dire aux infections aigues à protozoaires. En l'absence de formes bactériennes, peut-être, sera-t-il possible de déceler, libres dans les humeurs ou enfermés dans les cellules (inclusions), des formations spéciales dont l'étude serait susceptible d'apporter quelque orientation nouvelle dans nos recherches pathogéniques. La notion de « virus filtrant » est insuffisante pour la connaissance de toute cette classe de maladies infectieuses aigues, comme M. le professeur Bosc s'est toujours efforcé de le démontrer : A côté des formes extrêmement petites de ces parasites, susceptibles de traverser les filtres de porcelaine, et qui n'en sont qu'une des formes évolutives, il existe des formes volumineuses, à développement intracellulaires et

que l'on s'acharne, bien à tort, à considérer comme des produits de dégénérescence.

Nous avons regretté bien vivement de n'avoir pu disposer de lésions du rhumatisme cérébral qui nous auraient été d'une grande utilité pour la recherche des « inclusions » spécifiques probables.

A. Examens par les méthodes ordinaires

a) *A l'état frais.* — Nous avons examiné directement au microscope ordinaire avec les plus forts grossissements et une grande intensité d'éclairage, le sang et le liquide articulaire, au moment même de leur prélèvement et *sans coloration*.

Nous n'avons constaté, en aucun cas, la présence de corps organisés ou de granulations et, en particulier, de corpuscules doués de mouvements.

Après coloration de ces liquides à l'état frais par mélange de bleu de méthylène, de triacide d'Ehrlich ou de Giemsa qui permettent des différenciations parfois très utiles, à des grossissements très élevés, nos constatations sont encore demeurées négatives.

b) *Après fixation et coloration sur lames.* — Immédiatement après le prélèvement du sang et du liquide articulaire, étalement sur lames stériles en couche très mince, fixation par l'alcool-éther, la chaleur ou l'alcool absolu et coloration par lathionine, les bleus et en particulier par la *liqueur de Giemsa* appliquée dans des conditions variées d'intensité et de durée, et par *le Lœffler ou le Ziehl après mordançage au tannin* (procédé de coloration des cils).

Avec les colorations au Giemsa nous avons recherché spécialement la présence de corps spirillaires, de formes de trypanosome ou de petits corps spéciaux ; — avec le procédé

de Lœffler après mordançage, nous avons recherché surtout à mettre en lumière la présence de corpuscules situés à la limite de la visibilité.

Malgré les forts grossissements employés, nos recherches sont demeurées sans résultat.

B. Examen à l'ultramicroscope

Nous avons examiné à l'ultramicroscope :

1° Le liquide articulaire dont l'état stérile au point de vue des bactéries ordinaires aérobies et anécrobies avait été vérifié par ensemencement sur milieux divers ; 2° les cultures en bouillon cacheté et en bouillon + testicule cacheté qui avaient donné un très fin trouble homogène sans possibilité de mettre un microorganisme en évidence soit par des réensemencements, soit par des colorations sur lames (voir pages 59 et 61).

1° *Dans le liquide articulaire stérile* nous avons constaté à l'ultramicroscope des granulations ou mieux des *corpuscules extrêmement fins* scintillant sur le fond noir du champ microscopique, à la dernière limite de la visibilité, comme d'imperceptibles étoiles. Ils présentaient un mouvement oscillatoire qui diffère du mouvement brownien et qui est caractérisé par une vivacité irrégulière qui la distingue du mouvement en tourbillon toujours égal.

Nous avons rencontré ces très fins corpuscules dans tous les liquides articulaires examinés. A côté d'eux, nous avons souvent noté des granulations un peu plus volumineuses, de 1/4 à 1/2 μ environ, douées de mouvements plus étendus et ressemblant comme volume et comme aspect aux fines granulations cocciques ou diplococciques que M. le professeur Bosc

a été le premier à décrire dans la variole, la clavelée, la vaccine, etc., (initial Korper de Prowazek).

2° *Dans les cultures.* — L'examen à l'ultramicroscope des deux tubes troublés par ensemencement avec le liquide articulaire nous a permis de constater l'existence de granulations identiques à celles que nous venons de signaler dans le liquide articulaire au point de vue de la finesse et du mouvement oscillatoire, mais en plus grand nombre.

Ajoutons que ces granulations étaient encore visibles à l'ultramicroscope après passage des liquides à travers les bougies Berkefeld V.

Nous avons porté à nouveau tous nos efforts sur la coloration de ces deux milieux (liquide articulaire pur et culture en bouillon cacheté) en cherchant à mettre en évidence les corpuscules signalés à l'ultramicroscope. Après fixations diverses (alcool, sublimé, alcool-éther, chaleur) progressives ou rapides, nous avons repris les colorations par les bleus, la thionine, le Giemsa, les colorations après mordançage au tannin en faisant varier de multiples façons leur application — et nous n'avons pas obtenu de plus heureux résultats que précédemment : *les très fines granulations scintillantes que nous montrait l'ultramicroscope n'ont pas pris la coloration et sont demeurées invisibles.*

C. Inclusions cellulaires

L'ensemble de nos recherches personnelles nous amène à conclure à la nature vraisemblablement protozoairienne du rhumatisme articulaire aigu, et nous sommes fortifié davantage dans cette opinion par la présence, à l'ultramicroscope, de très fines granulations mobiles dans le liquide articulaire et dans certains milieux ensemencés avec ce liquide.

Comme malheureusement, toutes nos tentatives de coloration demeuraient sans résultat, nous avons cherché à tourner la difficulté : au lieu de colorer les granulations libres, si difficiles à percevoir, nous avons cherché, par des colorations cellulaires différenciées, à mettre en évidence dans le protoplasma des cellules, des granulations libres ou en amas (inclusions). M. le Professeur Bosc a été le premier à décrire ces granulations brillantes et extrêmement fines, enfermées dans le protoplasma cellulaire, et Prowazeck n'a fait que les constater après lui en leur donnant les mêmes noms de formes cocciques et diplococciques. Il a décrit également dans la clavelée, la variole, la vaccine, en particulier, des amas plus ou moins volumineux, périnucléaires, de granulations de volume tellement réduit, qu'elles ne sont visibles que par leur agrégation en un même point. Ces granulations colorées en rouge vif par la méthode de Mann, prennent une teinte rose pâle par la méthode de Giemsa et par tous les bleus éosinés et elles sont dues à la division du karyosome en une fine poussière. A leur voisinage, on trouve des formes plus volumineuses dont la division progressive du karyosome et du protoplasma aboutit à la formation de morulas à éléments bien distincts (voir les planches des Mémoires de M. le Professeur Bosc, *in* Cent. f. Backteriol., 1904 à 1906).

En l'absence de lésions cérébrales à couper, nous avons surtout étudié le contenu des grands mononucléaires et des volumineux macrophages si nombreux dans le liquide articulaire. Nous y avons constaté la présence *d'inclusions dont la nature parasitaire nous paraît probable.*

Comme nous l'avons vu, le liquide articulaire renferme des polynucléaires assez abondants, mais en destruction rapide — mais surtout des mononucléaires dont le rôle apparaît comme très actif. Les lymphocytes sont relativement peu nombreux (2 à 4 %), sauf chez deux malades où ils ont pu atteindre

14 et 16 °/₀. Ce sont les moyens mononucléaires, les grands mononucléaires et les très grands macrophages (d'origine sanguine ou endothéliales) qui attirent l'attention. Non seulement ils sont remarquables par leur *nombre*, mais par leurs *modifications* : ils présentent une hypertrophie nucléaire et protoplasmique progressive qui aboutit, pour un grand nombre, à une augmentation colossale de volume et à des phénomènes de dégénérescence ; c'est-à-dire à des troubles cellulaires qui, dans les infections aigues à protozoaires, sont toujours en rapport avec l'existence d'inclusions parasitaires.

Pour mettre ces inclusions en lumière, nous avons fait des étalements en couche mince sur lames et coloré en particulier par le Giemsa ; mais les préparations qui nous ont rendu le plus de service ont été obtenues par fixation du liquide articulaire en goutte dans le sublimé acétique (Roule), inclusions en paraffine et débit en coupes très fines, colorées ensuite par diverses colorations, en particulier par le Giemsa.

Les inclusions sont de types variables :

1° Dans les *grands mononucléaires à très gros noyau* arrondi ou incurvé, on constate, dans le protoplasma, au voisinage du noyau et dans sa concavité quand il est incurvé, une formation arrondie très réfringente ne prenant pas les colorants ; elle renferme tantôt une fine granulation rose vif, arrondie ou ayant une forme diplococcique, tantôt un corps plus volumineux, coloré en rose, homogène, ou présentant en son centre une ou plusieurs granulations d'un rose plus vif. Dans certaines cellules on constate que la zone réfringente, arrondie, a envahi tout le protoplama, refoulé le noyau et est parsemée de fines granulations, colorées en rose et dispersées au hasard.

2° Dans les *plus grands macrophages* arrivés à leur degré maximum d'hypertrophie, on constate les inclusions les plus volumineuses et les plus nombreuses, en même temps que leur protoplasma se vacuolise et que leur noyau subit un processus

de désintégration de plus en plus prononcé : tendance à l'homogénéisation du noyau, désagrégation de ce noyau en deux ou trois fragments, formation de boules hyperchromatiques avec disparition de la membrane nucléaire ; enfin, dans *les formes cellulaires en ballons*, la chromatine se liquéfie ou se condense en gouttelettes homogènes hyperchromatiques. Le protoplasma, d'abord coloré, se décolore, se raréfie et, après formation de fines vacuoles, subsiste une dégénérescence vacuolaire qui le réduit à une membrane à peine perceptible et flasque.

3° Dans les *grands macrophages* ordinaires, on trouve des amas arrondis ou irréguliers, formés par des granulations extrêmement fines, en forme de ponctué à peine apparent et qui prend une grande partie de la cellule ; ou bien dans une volumineuse vacuole, on note 4 ou 5 corps réfringents, arrondis, colorés en rose par le Giemsa et qui ne ressemblent à aucun produit de dégénérescence.

Dans les *grandes cellules en forme de ballons*, le protoplasma vacuolisé de la cellule est encombré par un nombre considérable de formations dont les unes sont constituées par des boules hyperchromatiques homogénéisées et sont en rapport avec la dégénérescence du noyau propre de la cellule ; il est facile d'en suivre tous les stades. On y constate également la présence de polynucléaires, objets d'une phagocytose en masse par les grands macrophages : le polynucléaire se trouve dans une vacuole volumineuse, et on y voit tous les progrès de la dégénérescence qui aboutit à la séparation des lobes du noyau et à la formation de boules hyperchromatiques au même titre que pour le noyau du macrophage lui-même. Entre les noyaux ou les restes des noyaux, dans les vacuoles ou dans un protoplasma qui conserve par place une structure granuleuse coloré en bleu-gris par le Giemsa, on remarque la présence d'un *corps rond, finement granuleux, de couleur rose vif*, de 3 à 4 μ de diamètre, ou bien une série de corps

granuleux plus petits, très irréguliers et dispersés dans le protoplasma vacuolisé.

Ces corps présentent le même aspect et les mêmes réactions colorantes que ceux que nous avons signalés dans le protoplasma des polynucléaires plus petits — c'est-à-dire très fines granulations, colorées en rose par le Giemsa.

Ces inclusions particulières ne sont pas colorées distinctement par les colorants ordinaires : thionine, bleu de méthylène, bleu de Roux ; elles ne prennent pas le Gram, ne sont pas colorées par la méthode de Ziehl ; mais par le Giemsa elles deviennent apparentes sous cette forme de fines granulations isolées ou agminées, ou de corps réfringents intracellulaires.

CHAPITRE VI

DÉSIDÉRATA NON RÉALISÉS

L'absence d'un animal sensible nous a empêché de réaliser la fin de notre programme. Notre intention, étant donnée l'existence de fins corpuscules susceptibles de traverser le Berkefeld, était de trouver un animal assez sensible à l'inoculation du virus rhumatismal, pour démontrer que les liquides virulents après filtrations sur les bougies de porcelaine, étaient encore susceptibles de produire l'infection rhumatismale spécifique.

C'était la démonstration de la nature « filtrante » du virus rhumatismal et de la spécificité vraisemblable des corpuscules visibles à l'ultramicroscope dans les liquides filtrés.

Malheureusement le cobaye ne nous a rien donné. Chez le lapin nous avons eu, dans deux cas, des troubles spéciaux qui laissent penser que cet animal a un certain degré de sensibilité pour le virus rhumatismal, mais sensibilté insuffisante pour le but que nous poursuivions. Nous n'avons pas davantage trouvé une race de singe sensible à ce virus.

Nous espérons reprendre cette étude avec un matériel d'expérience plus virulent (rhumatismes graves et en particulier rhumatisme cérébral) et l'expérimenter sur les diverses espèces de singes et par des voies qui permettront peut-être une infection plus facile, comme la voie rachidienne ou intracérébrale.

CONCLUSIONS

L'examen critique des recherches déjà entreprises sur la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu, montre qu'il n'existe aucune preuve valable de l'existence d'une bactérie aérobie ou anaérobie spécifique du rhumatisme articulaire aigu: les résultats des hémo et des arthrobiocultures sont négatifs dans plus de 80 0/0 des cas; l'expérimentation montre l'absence d'action spécifique de ces bactéries.

Nos recherches personnelles sont basées sur douze cas de rhumatisme vrai ne réagissant pas à la tuberculine, pris au début de la maladie et avant le traitement par le salicylate de soude.

Les prélèvements de sang et de liquide articulaire ont été faits suivant les règles de la plus sévère asepsie et les examens, comme les cultures et les inoculations, ont été faits aussitôt après le prélèvement.

La recherche microbienne directe, les cultures et les inoculations nous permettent de nier l'existence d'un microbe ordinaire, aérobie ou anaérobie.

L'examen direct du sang et du liquide articulaire à l'état frais, après fixation sur lames, et en gouttes débitées en coupes minces, est demeuré complètement NÉGATIF.

Les *cultures* de sang et de liquide articulaire (hémobioculture et arthrobioculture) sont restées NÉGATIVES tant

pour les milieux aérobies que pour les milieux anaérobies stricts.

Les *inoculations* aux animaux (cobayes, lapins, singes) ont été toujours NÉGATIVES au point de vue de l'existence d'une infection par les microbes connus.

Le bacille d'Achalme n'a aucune valeur spécifique pour le rhumatisme articulaire aigu : il n'est qu'un perfringens banal et ubiquitaire ; il a toujours été absent chez nos douze malades, aussi bien dans les *examens directs* que dans les *cultures* et les *inoculations* de sang ou de séro sité articulaire.

Par contre, il a été trouvé dans des maladies autres que le rhumatisme ; nous l'avons rencontré dans un cancer du sein, dans le sang d'animaux sains ou malades, ainsi que sur la peau des animaux, de l'homme normal et des rhumatisants. Sa constatation relève d'une faute de technique.

Nos expériences tendent à prouver que le bacille d'Achalme est dépourvu de toute action pathogène spécifique chez les animaux, dépourvu de virulence pour le lapin, et ne présente chez le cobaye qu'une virulence identique à celle du bacille perfringens. IL Y A IDENTITÉ AU POINT DE VUE MORPHOLOGIQUE, CULTURAL ET EXPÉRIMENTAL ENTRE L'ANHÉMOBACILLE DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU ET LE BACILLE PERFRINGENS.

Nos recherches personnelles nous permettent de perser que le virus du rhumatisme articulaire aigu appartient vraisemblablement A LA CLASSE DES PROTOZOAIRES.

Nous nous basons sur :

1° Des arguments tirés de la *symptomatologie* : les arthropathies, les phénomènes éruptifs, l'anémie, l'amai-

grissement rapide et les phénomènes nerveux réalisent le tableau ordinaire des maladies à virus filtrant ou à protozoaires;

2° Des arguments tirés de l'*étiologie:* l'angine paraît être la porte d'entrée du virus spécifique, comme dans de nombreuses fièvres éruptives d'origine, elles aussi, probablement protozoairienne;

3° Des arguments tirés de l'étude des lésions, des *organes* et en particulier de l'étude cytologique du *sang* et du *liquide articulaire;*

4° Des arguments tirés de l'*expérimentation* chez les animaux;

5° Des arguments tirés de la *recherche d'un virus filtrant* par constatation de fins corpuscules visibles seulement à l'ultramicroscope et susceptibles de traverser la bougie Berkefeld: ils correspondent à des *inclusions* enfermées dans les cellules du liquide articulaire et présentent les caractères des inclusions décrites dans les maladies à virus filtrant.

BIBLIOGRAPHIE

Abrahams. — Résumé sur l'angine dite Rhumatismale. Médecine Moderne, 11 mars 1894.

Achalme. (P.). — Société de Biologie, 25 Juillet 1891.

— Société de Biologie, 13 Mars 1897.

— Archives de Médecine expérimentale 1898.

— Mémoires des Annales de l'Institut Pasteur, déc. 1897.

— Mémoires des Annales de l'Institut Pasteur, 1902.

Allaria (de Turin). — Revue critique de Clin. Méd. 1901. p. 508.

— Médecine moderne 1908 (Trad. Th. Guyot).

Apert. — Société de Biologie. 29 Janvier 1898.

Auclair (J.). — L'angine du Rhumat. artic. aigu. Bull. Med. 1894 p. 157.

Ausset et Vincent. — Echo médical du Nord, Lille 1901. T. V. p 149-152.

Baginsky. — Arch für kinderheilkunde 1893. T. V, p. 26.

Ball. — Du rhumatisme viscéral Th. agrégation 1866 Mouvement Méd. 1874.

Barbier. — Gazette hebdom. de Méd. et Chirurgie 1893

Beattie. — Britisch Med, Journal 3 Décembre 1904.
Journal of. med. research. 2 janvier 1906.
Journal of expérim. Med. 4 mars 1907.

Berlioz. — Société de Méd. de Grenoble 1904.

Besnier. — Dictionnaire encycl. des sciences méd. 3e série t. IV p. 570

Birsch-Hirschfeld. — Congrès de Wiesbaden 1888.

Boinet. — Société Méd. des Hôpitaux 13 juillet 1899.

Bordas. — Méd. moderne 21 mai 1890.

F. J. Bosc. — Les Bases de la prophylaxie. *Rapport au XIII Congr. int. de Moscou.* Sect. d'hygiène. 1897.

— Le Cancer et son parasite. Idem. 1897.

F. J. Bosc. — Les étapes du processus inflammatoire. Introduction générale à l'étude des maladies Bryocytiques. *Presse med.* 14 février 1903.

— Formule hémoleucocytaire de la syphilis. C. R. 12 *Soc. Biologie* 1903.

— Etude et signification des lésions de la rage. Id. 1903.

— Les maladies bryocytiques ou maladies à protozoaires série de mémoires dans le *Centr f. Baktereologien*, le français, avec planches et figures : 1903, 1904, 1905, 1906.

— Etude synthétique des maladies à protozoaires (symptomatologie, anatomie pathologique et pathogenèse) *pour paraître prochainement.*

Bouchard. — Congrès de Marseille 1891.

Bouchard et Charrin. — Association française pour l'avancement des sciences, 1889.

Bouillaud. — Traité clinique du Rhumatisme art. aigu. 1840.

Bourcy. — Des déterminations articulaires des maladies infectieuses Thèse d'agrégation Paris 1883.

Bourlon (Pierre). — Rhumatisme cérébral chez l'enfant. Thèse Paris 1912.

Buday. — Centralblatt für Bactériologie 1891. Bd. X.

Cade et Jambon. — Société méd. des Hôpitaux de Lyon 23 juin 1905.

Canon. — Bactériol. des Blutes bei inf. Krankh (Iena 1905).

Carrière (G.). — Le traitement du Rhumatisme articulaire aigu. Monde médical 15 octobre 1905.

Carrière. — Presse médicale 1896.

— Société de Biologie, 9 juillet 1898.

— Arch. de Méd. expérim. 1901.

Carrière et Bertin. — Société de Biologie 30 juillet 1898.

Castellino. — Altérations du sang dans le Rhumatisme articul. aigu Gazette di ospital. 1891.

Chantemesse. — Caisse des recherches scientifiques. 1910.

Charrin. — Société de Biologie 30 juillet 1898.

— — 3 mars 1900.

Chevalet. — Des complications articulaires de la scarlatine. Th. Paris 1892.

Cole (M.). — Journ. of. infect. diseases. 1904 T. 714.
New-York Med. Journal 13 mars 1906.

Collet (F.-J.). — Précis de Pathologie interne. (Collection Testut)

Conner (de New-York). - Association med. américaine 5-8 juin 1906.
Journal Americ. Med. Ass. 2 Février 1907.

Consoli. — Gazette Int. di medische. 20 Fevrier 1910.
Courmont (J.).— Précis de Bactériologie (Collection Testut) p. 895.
Crac (de Baltimore). — Association Med. Américaine, juin 1902.
Cuq. — Traitement du Rhumatisme cérébral par l'hydrothérapie. Thèse de Montpellier 1906.
Curie. — Bulletin général de Thérapeutique 15 Avril 1911.

Dardelin. — Bulletin général de Thérapeutique 30 Octobre 1911.
Debertrand (J.). — Etude bactériologique d'un cas de Rhumatisme articulaire aigu terminé par la mort subite. Thèse de Paris 1911.
— Rhumatisme cérébral. Gazette des Hôpitaux 13 Janv. 1912.
Dorche. — Essai sur l'encéphalopathie rhumatismale. Thèse Montpellier. 1898.

Elliache (Mlle). — Médecine moderne 1898.
Enriquez. — *in* Traité de Médecine (Enriquez, Laffitte, Bergé, Lamy) 1909. T. I. p. 352.
Espine. (d') et Picot. — Traité pratique des maladies de l'enfance. 1899. p. 269.

Fernet. — Du rhumatisme aigu. Thèse Paris 1865.
Fowler (Kingston). — Lancet 1880. Vol. II p. 932.
Fulci. — Lo sperimentale ; mai-juin 1908.

Gallois. — Bulletin médical. 1898.
Gandy et Bornait-Legueule. — Société Méd. des Hôpitaux, 28 oct. 1905.
Gastou. — Société de méd. de Paris 1909.
Gouget. — La mort brusque au cours du rhumatisme articulaire aigu. Presse médicale 17 mai 1905.
Grasset. — Traité élémentaire de Physiopathologie Clinique.
Guttmann (P.). — Deutsche med. Wochenschrift. Berlin 1886. XII. p. 809.

Harbitz (F.). — Recherches sur l'endocardite. Deutsche med. Wochenschrift 1899 numéro 8 p. 121.
Résumé *in Presse Médicale* 24 juin 1899 numéro 50 p. 304.
Herry (de Liége). — Congrès français de Médecine (Liège) 25-27 Sept. 1905.
Hewlett. — The Lancet, 1901 p. 705.
Hueter. — Klinik des Gelenkrankheiten 1871. Bd. I. p. 115.

Jaccoud. — Gazette Hôpit. Paris 1888. T. XI. p. 881.
Semaine Méd. 1889. IX. p. 445.
Jarvis. — Thèse Paris 1902.

Joffé (Mlle) — Thèse Paris 1908

Josué et Salomon. — Société méd. des Hôp. 16 octobre 1903.

Klebs. — Archiv. für expériment. Path. 1875 et 1878.
Berliner. Klin. Woche. 4 février 1895 numéro 5 p. 108.

Lasègue. — Traité des angines Paris 1868.

Lépine (Jean). — Le liquide céphalo-rachidien dans les processus méningés subaigus d'origine rhumatismale. Lyon Méd. 1903. T. CI p. 298.

Leredde. — Archives générales de Médecine 1896.

Lewis et Longcope. — Américc. Journ. Med. scien. 1904.

Leyden. — Deutsch med. Woch. 1886. numéro 47.
Société de méd. internat. de Berlin 2 Juillet 1894.
Semaine médicale 1894, p. 323.

Leyden et Goldsheider. — Société de méd. internat. de Berlin 27 Juillet 1894.

Lion (G.). — Essai sur la nature des endocardites infectieuses. Thèse Paris 1890.

Lucatello — V° Congrès société Italienne de méd. intern. 25-28 août 92.
Compt. Rend Semaine Médicale 92. p. 452.

Macaigne et V. Ballet. — Un cas de péricardite à streptocoques. Med. Mod. 16 Décembre 1896, p. 769.

Malkov. — Nouvelles de l'Académie Impériale medico-militaire de St-Pétersbourg 1901. In Ejenedelnik p. 509.

Mantle. — British med. Journal, 25 juin 1887, p. 1381.

Mantoux. — Intradermoréaction à la tuberculine et son interprétation clinique. *Presse médicale*, 5 janv. 1910.

Melkich. — Archives russes de pathologie, 1899.

Ménétrier. — Société méd. des hôpitaux, 12 juillet 1901.

Ménétrier et Bouchaud. — Société méd. des hôpitaux, 18 mai 1906.

Ménétrier et Rubens-Duval. — Société méd. des hôpitaux, 16 fév. 1906.

Meyer (F.). — Deutsche Medicis Wochenschrift, 1901, n° 6, p. 81.
Zeitschrift für Klinische Medicin, 1902, pp. 311-336.

Monnier (L.). — Contribution à l'étude de la théorie infectieuse du rhumatisme articulaire aigu. Thèse Lille, 1912.

Monnier (L.), Leclercq (I). et Pierret (R.). — Echo méd. du Nord, 5 mai 1912.

Nobécourt et Darré. — Bulletin société de pédiatrie, 11 nov. 1911.

OEttinger (W.). — Art. Rhumatisme articulaire aigu. *In* Traité de Charcot, Bouchard et Brissaud, t. V, p. 500.

Ollivier et Ranvier. — Comptes rendus des séances et mémoires de la Société de biologie, 1865.

Oppenheim et Lippmann. — Société de biologie, 24 février 1900.

— Société de biologie, 3 mars 1900.

Petit (H.). — Considérations d'ensemble sur la bactériologie du rhumatisme articulaire aigu. (Thèse Paris, 1898.)

Pétrone. — Gazetta medic. Ital. Lombard, 1886, n° 21.

Philipp. — Deutsche Arch. Klin. Med., 1903, p. 150.

Pic et Lesieur. — Journal de physiologie et pathologie générale, 15 sept. 1899.

Popoff. — Analysé dans Wiener Med. Presse, 1888, p. 161.

Poynton et Paine (A.). — The Lancet, 22-29 sept. 1900. Société de Pathol. de Londres, 1901-1902. (Traduction Th. Guyot, med. moderne, 1908.)

Poynton et Shaw. — Société Pathol. de Londres, 5 janvier 1901.

— Société Pathol. de Londres, 1904, vol. LV.

Predtetschensky. — La bactériologie du rhumatisme articulaire aigu. Watch, 1901, p. 24.

Prowazek. — Handbuch der Pathogen Protozoer. Leipzig, 1911.

Rénon. — Société méd. Hôpitaux, 17 février 1899.

Riva. — Centralblatt für innere Medecin, 1897.

Rosenthal (G.). — Société de biologie, 17 janvier 1903-7 nov. 1903.

— Société de biologie, 19 mai 1906-26 mai 1906.

— Société de biologie, 7 juillet 1906-28 juillet 1906.

— Société de biologie, 27 octobre 1906-17 nov. 1906.

— Société de biologie, 1er juin 1907-8 juin 1907.

— Société de biologie, 30 nov. 1907-5 décembre 1908.

— Société de biologie, 19 juin 1909-22 janv. 1910.

— Société de biologie, 4 février 1911.

— Société de l'Internat, 22 nov. 1906-26 juillet 1908-26 juillet 1909.

— Société méd. hôpitaux de Paris, 20 mars 1908.

— Société médecine Paris, 14 mars 1910-10 juin 1910.

— Académie de médecine, 29 mars 1910.

— Revue de médecine, 1902.

— Archives générales de médecine, août 1909.

— XVIe Congrès médecine, Budapesth, août 1909.

— Centralblatt für bactériologie, 1909, n° 20.

Rosenthal (G.). — Pathologica (Gênes), 1910.
— Tribune médicale, 1910.
— Presse médicale, 1910.
— Société de thérapeutique, 24 octobre 1912-13 nov. 1912; 19 nov. 1912.
Rosenthal et Chazarain-Wetzel. — Société de biologie, 3 juillet 1909.
— Société de biologie, 11 déc. 1909.
Rosenthal et Joffé (Mlle). — Société méd. hôpitaux, 20 mars 1908.
— Société méd. hôpitaux, 15 mai 1908.
Rosenthal et Marcorelles. — Société internat. 30 avril 1908.
— Société de méd. de Paris, 23 mai 1908.

Sahli. — Correspond. blatt für Schweizer Aerzte, 1er janvier 1892, n° 1, p. 22 Deutsche Archiv. für Klinik. medic., 27 juin 1893.
Saint-Germain (de). — Thèse de Paris, 1893.
Sawchenko (de Kazan). — Archiv. Russes de Pathol., mai 1898.
Schmitt. — De la phlébite rhumatismale. Thèse Paris, 1884.
Schüller. — Berlin Klin. Woch., 1893, n° 36.
Schuring. — Deutsche milit. Zeitschrift, mars 1901, p. 170.
Sénator (M.). — Société méd. int. et pédiatrie, 15 janv. 1912.
Shaw. — Journal of Pathol und Bactériol, décembre 1903.
Singer. — Wien. medec. Wochenschrift, 20 juin 1895. Etiol. et étude clinique du rhumat. art. aigu (Vienne, 1897). XIXe Congrès méd. int. Berlin, 16-19 avril 1901.
Souques et Castaigne. — Société méd. des hôpitaux, 9 juin 1899, p. 574.
Strumpel. — Art. Rhumatisme (dans traité Allemand de pathol. spéciale et de thérapeut. des maladies internes).
Szczawinska (Mlle). — Société de biol., 2 juillet 1910.

Tarrade. — Thèse de Paris 1906-1907.
Thiercelin. — Société de biologie, 15 avril 1899.
— Société de biologie, 24 juin 1899.
— Société de biologie, 10 janv. 1903.
Thiercelin et Jouhaud. — Société de biol., 30 mai ; 13-20 juin 1899.
Thiroloix. — Société de Biologie 13 mars 1897, 9 octobre 1897, 6 nov. 1897.
— Société méd. des Hôpit. 1897, 15 nov. 1907, 24 juillet 1908.
— Soc. de l'Internat, 23 Janvier 1908.
Thiroloix et Debertrand. — Société med. des Hôp. 12 Févr. 1909, 28 Mai 1909.
Thiroloix et Rosenthal. — Société méd. des Hôpitaux 19 Juillet 1907, 4-26 Juillet 1907, 11 oct. 1907. Soc. de Biol. 9 Janv. 1909.

Thiroloix et Saiget. — Société méd. des Hôpitaux 17 juillet 1908.
Thiroloix et Stevenin. — Société méd. des Hôpitaux 27 mars 1908.
Triboulet. — Revue de Médecine 1892.
— XIII[e] Congrès internat. Méd. Paris 1900.
— Revue générale Gazette des Hôpitaux 1902.
Triboulet et Coyon — Société de Biologie, 20 nov. 97.
— Société méd. des Hôpit. 28 janvier 1898, 16 mars 1900.
— Les actualités médicales, 1900.
Triboulet et Gilbert. — Société Méd. des Hôpitaux, 19 juillet 1908, 8 nov. 1908.
Trousseau. — Clinique Méd. Hôtel-Dieu de Paris. T. II p. 816.

Vaquez. — Phlébites des membres. Clinique de la charité, 1894, p 839.
Veillon et Züber. — Société de Biologie 1897.
— Archives de Méd. experimentale, Juillet 1898.
Vénitéo. — Il policlinico, mars 1909.
Vincent. — Bulletin et Mémoires de la société Med. des Hôpitaux de Paris, 8 juin 1906, 26 avril 1907. Soc. de Biologie Novembre 1907.
Vires. — Maladies nerveuses. Diagnostic et traitement, 1902 (article chorée).

Walker (Ainlezy) et Beaton. The practitione, fév. 1903.

Walker et Reyffel. — British med. Journal, 19 sept. 1903, p. 659.
Wassermann, Westphal et Malkoff. — Berliner Klinik Wochenschrift. 1899, n° 29, p. 639.
Weber. — New-York Med-Record, 31 août 1898, p. 238.
Webster (de Chicago). — Associat. med. Americ, 10-13 juin 1902.
Weiss. — Centralblatt für Med. 25 avril 1896.
Widal. — *In* traité de Brouardel, Gilbert, Thoinot, 1906, t. VIII, p. 5.
Widal et Ravaud. — Cyto-diagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rach. Traité de path. gén. Bouchard, t. IV, p. 593.
Widal et Sicard. — 3[e] Congrès de Méd. int. (Nancy), 6-12 août 1896.
Wilson. — Edimbourg med. Journ., 1885, XXX, p. 1105.
— Edimbourg med. Journal, 1886, XXXI, p. 924.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 16 mai 1913.
Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil d'Université,
MAIRET.

Vu et approuvé
Montpellier, le 16 mai 1913
Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

AVANT-PROPOS 9

HISTORIQUE

1°. — Théories staphylococciques 13

2°. — Théories diplococciques 14

3°. — Théorie du bacille d'Achalme ou anhémobacille du rhumatisme articulaire aigu 19

Trois périodes :

a) Bacille d'Achalme 20
b) Perfringens 21
c) Anhémobacille 22

4°. — Résultats négatifs et possibilité de concevoir l'existence d'une infection à protozoaires 27

RECHERCHES PERSONNELLES

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Généralités. Matériel clinique. Observations 31

CHAPITRE II. — Technique des prélèvements 46

DEUXIÈME PARTIE

LE VIRUS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU EST-IL DE NATURE BACTÉRIENNE ?

CHAPITRE PREMIER. — Recherche directe du virus ; cultures.

A. Examen direct :

a) Frottis d'angine 49
b) Examen du sang 50
c) Examen du liquide articulaire 50

B. Recherches dans les cultures :

a) Milieux aérobies
1. Culture du sang 53
2. Culture du liquide articulaire .. 54
3. Culture d'exsudat d'angine 54

b) Milieux anaérobies
1. Hémobioculture 56
2. Arthrobioculture 57

CHAPITRE II. — Inoculation aux animaux : 63

A. Inoculation de liquide articulaire :

a) Cobaye
Plèvre 64
Péritoine 68
Œil 71
Testicule 73

b) Lapin
Plèvre 76
Testicule 77
Œil 78

c) Singe 80

B. Inoculation de sang : cobaye 84
C. Inoculation de frottis d'amygdale : cobaye 85

TROISIÈME PARTIE

LE BACILLE D'ACHALME A-T-IL UNE VALEUR SPÉCIFIQUE ? 91

CHAPITRE PREMIER. — Ubiquité du bacille d'Achalme 93

1° Il se trouve dans des maladies autres que le rhumatisme articulaire aigu 93
Purpura.
Malaria.
Cancer du sein.

2° Il se trouve dans le sang d'animaux vivants 95
a) Prélevé dans la veine.
b) Prélevé à l'abattoir.

3° Il se trouve sur la peau du singe des rhumatisants et sur la peau de l'homme sain 97

Chapitre II. — Pouvoir pathogène du bacille d'Achalme ; absence de pouvoir spécifique pour le rhumatisme..... 99

Inoculations au cobaye.
Inoculations au lapin.
Inoculations au singe.

Chapitre III. — Identité du bacille d'Achalme et du bacille Perfringens ; action pathogène du bacille Perfringens ; absence de spécificité pour le rhumatisme..... 104

QUATRIÈME PARTIE

LE VIRUS DU RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU EST VRAISEMBLABLEMENT UN PROTOZOAIRE

Généralités..... 109

Chapitre premier. — Arguments tirés de la symptomatologie. 111

Arthrite aiguë.
Eruptions.
Amaigrissement et anémie.
Phénomènes nerveux.

Chapitre II. — Arguments tirés de l'étiologie : angine..... 117

Chapitre III. — Arguments tirés de l'étude des lésions..... 119

a) Lésions des organes.
b) Cytologie du sang.
c) Cytologie du liquide articulaire.

Chapitre IV. — Arguments tirés de l'étude expérimentale ... 132

a) Action de l'injection du liquide articulaire chez le lapin.
b) Action de l'injection de culture de liquide articulaire.

1° Chez le lapin.
2° Chez le cobaye.

Chapitre V. — Arguments tirés de la recherche d'un virus figuré (formes protozoairiennes) : corpuscules ultramicroscopiques et inclusions intraprotoplasmiques..... 136

a) Par les méthodes ordinaires.

1° A l'état frais.

2° Après fixation et coloration

b) Examen à l'ultramicroscope.

1° Du liquide articulaire.

2° Des cultures.

c) Recherche d'inclusions intraprotoplasmiques.

1° Dans le sang.

2° Dans le liquide articulaire.

Chapitre VI. — Désidérata non réalisés..... 144

Conclusions..... 145

Bibliographie..... 148

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !